



PESQUISA

Genotoxicidade e nefrotoxicidade da Morinda citrifolia em estudos pré-clínicos: riscos à saúde pública

Genotoxicity and nephrotoxicity of Morindacitrifolia in preclinical studies: public health risks
La genotoxicidad y la nefrotoxicidad de Morinda citrifolia en los estudios preclínicos: los riesgos de salud pública

Marcus Vinícius Oliveira Barros de Alencar¹ Milena Braga S. Silva² Márcia Fernanda Correia Jardim Paz³
Germano Pinho de Moraes⁴ Amanda Torres Nunes⁵ Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante ⁶

RESUMO

O estudo tem como objetivo investigar os possíveis efeitos genotóxicos e nefrotóxicos do fruto do Noni em *Rattus norvegicus*. Trata-se de um estudo experimental com 50 *Rattus norvegicus*, com massa corporal de 200 a 250g, distribuídos em grupos experimentais (n=10); 5 machos e 5 fêmeas: controle negativo (água destilada), controle positivo (25 mg/kg de ciclofosfamida, i.p.) e 3 doses de extrato do fruto Noni (10; 5 e 2,5 mg/kg), por 14 dias de tratamento. No 17º dia, os animais foram sacrificados para retirada de amostras de sangue, para dosagem sérica de ureia e creatinina; e amostras de tecido renal, para avaliação de genotoxicidade com o Teste Cometa. Danos significativos ao DNA foram observados em células renais, pelo aumento de índice e frequência de danos em ambos os gêneros nas duas maiores doses de Noni. Entretanto, não houve significativo aumento do nível sérico de ureia e creatinina- biomarcadores de injúria renal. Dessa forma, o extrato do fruto do Noni tem potencial genotóxico de forma dose-dependente, sugerindo riscos potenciais para a saúde humana e a necessidade de se estabelecer doses seguras. **Descritores:** *Morinda citrifolia*. Genotoxicidade. Teste cometa.

ABSTRACT

The study aimed to investigate the possible nephrotoxic and genotoxic effects of the Noni fruit in *Rattus norvegicus*. This is an experimental study with 50 *Rattus norvegicus* with body mass of 200 to 250 g that were distributed in groups (n = 10) of 5 males and 5 females: negative control (distilled water), positive control (25 mg / kg cyclophosphamide, ip) and three doses of Noni fruit extract (10, 5 and 2.5 mg / kg) for 14 days of treatment. On the 17th day, the animals were sacrificed and blood samples were withdrawn, for the urea serum and creatinine dose, and renal tissue samples for genotoxicity evaluation with Comet test. Significant damage to DNA were observed in renal cells in both sexes at the two highest doses of Noni. However, no significant increase in urea serum and creatinine, that are biomarkers of renal injury. Thus, the Noni's extract have genotoxic potential of dose-dependent manner. It suggests potential risks to human health and there is the need to establish safe doses. **Descriptors:** *Morinda citrifolia*. Genotoxicity. Comet test.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue investigar los posibles efectos nefrotóxicos y genotóxicos de la fruta Noni en *Rattus norvegicus*. Este es un estudio experimental con 50 *Rattus norvegicus* con masa corporal de 200 a 250 g que se distribuyeron en grupos experimentales (n = 10), 5 machos y 5 hembras: control negativo (agua destilada), control positivo (25 mg / kg de ciclofosfamida) y tres dosis de extracto de fruta Noni (10, 5 y 2,5 mg / kg) por 14 días de tratamiento. En el 17º día, se sacrificaron los animales para sacarse las muestras de sangre, para medir los niveles séricos de la urea y creatinina, y muestras de tejido renal para la evaluación de la genotoxicidad con el Ensayo Comet. Daños importantes en el ADN se observaron en las células renales, aumentando la frecuencia de índice y daños en ambos sexos en las dos dosis más altas de Noni. Sin embargo, no hubo ningún aumento significativo de urea y creatinina, biomarcadores de lesión renal. Así, el extracto de la fruta de la Noni tienen un potencial genotóxico de manera dependiente de la dosis, lo que sugiere posibles riesgos para la salud humana y la necesidad de establecer dosis seguras. **Descriptores:** *Morinda citrifolia*. Genotoxicidad. Ensayo comet.

1 Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI. 2 Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI. 3 Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI. 4 Biomédica. Mestre em Biologia de Fungos/UFPE. Docente e Coordenadora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário - UNINOVAFAPI e-mail: amanda@uninovafapi.edu.br 5 Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante - Bióloga. Doutora em Biologia Celular e Molecular/UFRS.

Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPI. Docente do Centro Universitário UNINOVAFAPÍ e-mail : anacavalcante@uninovafapi.edu.br

INTRODUÇÃO

Há milhares de anos, o homem vem utilizando os recursos da flora no tratamento de diversas patologias. Há relatos, por exemplo, do uso de plantas com finalidades terapêuticas por volta de 3.000 a.C. (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006). As plantas medicinais são importantes por fornecerem matéria-prima para a síntese de drogas, além de serem utilizadas como agentes terapêuticos. O emprego destas é supervalorizado no uso tradicional com base nos seus benefícios medicinais, dessa forma, torna-se imprescindível o conhecimento sobre a relação dose e efeito da parte empregada da planta, além de suas propriedades terapêuticas, pois existem plantas que possuem grande potencial de toxicidade ao organismo, mesmo em pequenas doses (BRITO, 2008).

Na região Nordeste do Brasil existe um número expressivo de plantas nativas e exóticas com potencial fitoterápico e socioeconômico sendo cultivadas de maneira empírica, dentre as quais, o Noni, merecedor de uma atenção especial devido a sua constante procura por sua possível ação contra varias enfermidades, dentre elas o câncer (CHEN et al., 2009).

Morinda citrifolia Linn, conhecida popularmente por Noni, é uma planta natural do sudeste da Ásia, a qual foi disseminada pelo homem na Índia e nas ilhas do Pacífico até as ilhas da Polinésia Francesa. O emprego tradicional do Noni pelos polinésios, usado há mais de 2000 anos, atribui-se aos efeitos relacionados com atividade antibacteriana, antiviral, antifúngica, antitumoral, anti-helmíntica, analgésica, hipotensora e imunoestimulante, embora sua eficácia, em grande parte, seja ainda desconhecida (WANG et al., 2002).

Em estudos com animais, o Noni demonstrou bloquear passos iniciais da carcinogênese, impedir ligação de carcinógenos ao DNA, apresentar ação antioxidante e anti-inflamatória (WANG et al., 2002). Todavia, poderia apresentar possíveis efeitos maléficos, como hepatotoxicidade (MILLONIG; STADLMANN; VOGEL. 2005; STADLBAUER et al., 2005), potencialização dos anti-inflamatórios e efeito antiangiogênico.

Mediante a pluralidade de efeitos, a legislação acerca do uso de fitoterápicos no Brasil vem sofrendo constantes atualizações. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) elaborou normas para a regulamentação destes medicamentos, iniciando com a Portaria No 6 de 1995, que estabeleceu prazos para que as indústrias farmacêuticas apresentassem dados de eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos, passando pela RDC No17 de 2000, e a Resolução RDC No 48, de 16 de março de 2004, atualmente em vigor, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2004).

Esta preocupação das autoridades regulatórias com a normatização dos fitoterápicos propicia a avaliação de aspectos importantes, como a eficácia e segurança do uso destes produtos, como o Noni, o qual apresenta estudos toxicológicos limitados bem como dados de eficácia e segurança questionáveis, não aprovado pelos órgãos regulatórios (MILLONIG; STADLMANN; VOGEL. 2005).

Além disso, suas propriedades fitoterápicas carecem de comprovação científica (MARQUES, 2009). Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo investigar os possíveis efeitos genotóxicos e nefrotóxicos do fruto do Noni através do Teste Cometa e testes bioquímicos em *Rattus norvegicus*.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental, o qual foi desenvolvido no Centro Universitário UNINOVAFAPÍ, no laboratório de Biologia Molecular do Centro Integrado de Saúde. O estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí - UNINOVAFAPÍ, Teresina-PI, com o número de protocolo: 0039/10.

Obtenção da amostra

Os frutos da planta *Morinda citrifolia* Linn foram coletados no município de Altos, Estado do Piauí, à latitude de 05° 02' 20" S, longitude de 42° 27' 39" O e a 187 m de altitude, a 42 km ao nordeste de Teresina. A identificação botânica foi realizada no Núcleo de Referência em Ciências Ambientais do Trópico Ecotonal do Nordeste - TROPEN, Teresina - PI, possuindo número de exsicata 21644 no herbário Graziela Barroso.

Os frutos foram picados, dessecados em estufa de circulação forçada de ar, durante oito dias, à temperatura máxima de 45 °C (± 1). Em seguida, o material foi triturado em moinho, tipo Willis, obtendo-se um pó que foi acondicionado em um frasco de vidro âmbar hermeticamente fechado e identificado.

Animais experimentais

No presente estudo foram utilizados 50 ratos da espécie *Rattus norvegicus albinus*, adultos, com massa corporal de 200 a 250g, provenientes da colônia do Biotério do Centro Universitário de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí - UNINOVAFAPÍ, Teresina - Piauí. Todos os animais foram mantidos em gaiolas coletivas (5 animais/caixa) com dieta de manutenção (*Labina-Purina*®) e água *ad libitum*, em ambiente com temperatura de 25°C e

Genotoxicidade e nefrotoxicidade da...

fotoperíodo de 12 horas de claro e 12 horas de escuro durante todo o experimento.

Os animais foram divididos em cinco grupos (n=10) em igual proporção de gêneros, sendo um grupo controle positivo, um controle negativo e três grupos teste. Os animais do grupo controle negativo receberam água destilada, via gavagem. Os animais do grupo controle positivo receberam 25 mg/kg de ciclofosfamida por via intraperitoneal em dose única e foram sacrificados após 24h. Os demais grupos receberam, por via gavagem, diferentes doses de Noni (10, 5 e 2,5 mg/kg) por 14 dias 1 vez por dia, ajustadas ao peso de cada animal, sendo 0,1 ml/100 g de peso corporal. No 17º dia, os ratos foram anestesiados por via intraperitoneal com solução composta por quetamina, na dose de 40 mg/kg; e de xilazina, na dose de 5 mg/kg de peso corporal. Os animais foram colocados em decúbito lateral em placa de cortiça para a realização da tricotomia abdominal, sendo feita a assepsia com água e sabão e antissepsia com solução de iodopovidona (10% de iodo ativo). Em seguida, foi realizada a abertura da cavidade abdominal para coleta de sangue venoso (5 mL) da veia porta para avaliação de parâmetros bioquímicos e coleta de fragmentos de tecido renal para aplicação do Teste Cometa.

Todos os procedimentos relacionados ao uso de animais como modelo experimental foram realizados segundo as normas preconizadas no "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (*Institute of Laboratory Animals Resources, National Academy of Science, Washington, D.C., 1996*), pelos princípios éticos estabelecidos pela experimentação animal do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA (2008) e pela legislação nacional para vivisseção animal em vigor (Lei Federal 6638 de 8 de maio de 1979).

Quantificação sérica de ureia e creatinina

As dosagens séricas de Creatinina e Ureia foram quantificadas por métodos colorimétricos, utilizando-se reagentes de Kits Labtest, conforme os procedimentos do Guia Técnico da Labtest, (2009).

Teste Cometa

O Teste Cometa foi utilizado em sua versão alcalina, conforme descrito por Tice et al., (2000). Alíquotas de 10µl das amostras de tecido renal foram misturados com uma fina camada de agarose “low melting” 0,75% (90 µl) e colocadas sobre lâminas pré-cobertas com agarose normal a 1,5%; estas lâminas foram mergulhadas em uma solução de lise (2,5 M NaCl, 100 mM EDTA e 10 mM Tris, pH 10 com adição de 1% Triton X-100 e 10% DMSO na hora do uso), por no mínimo 48 hora até no máximo 7 dias a 4º C, para o rompimento das membranas celulares. Em seguida, as lâminas foram incubadas em tampão alcalino (300 mM NaOH e 1 mM EDTA, pH > 13) por 20 minutos e subsequente aplicação de uma corrente elétrica de 300 mA e 25 V (0,90 V/cm) por 15 minutos. As lâminas foram neutralizadas logo após a eletroforese com tampão Tris 0,4 M, pH 7,5; fixadas e subsequentemente coradas com nitrato de prata como descrito por Nadin, Vargas-Roig e Ciocca, (2001).

Os resultados foram expressos em índice de danos (ID) e frequência de danos (FD). O ID foi obtido pela avaliação visual das classes de dano (de 0 a 4), extraíndo-se um índice que expressa o dano geral sofrido por uma população de células (50 células por lâmina em duplicata), os núcleos intactos aparecem redondos (classe 0 - sem dano), já nas células lesadas, o DNA migra do núcleo em direção ao ânodo, durante a eletroforese, mostrando uma “cauda” de fragmentos sedimentados, semelhante a um cometa e são classificados entre classes um (dano mínimo) a quatro (dano máximo). O ID foi calculado pela multiplicação do tipo de dano celular (0 a 4) pelo R. Interd. v.6, n.1, p.1-8, jan.fev.mar. 2013

Genotoxicidade e nefrotoxicidade da...

número de células enquadradas nos respectivos tipos de danos. Para calcular a FD, subtraiu-se o número de células em dano 0 pelo total de células de cada animal (100).

Análise estatística

Os dados foram representados como média e desvio padrão (DP), e foram analisados pelo programa *Graphpad Prism* versão 5.0, sendo submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma via e, após, ao pós-teste de *Dunnett’s* de múltiplas comparações, com níveis de significância de *P<0,05; **P<0,01 e ***P<0,001.

RESULTADOS

Os dados obtidos pelo Teste Cometa em células renais de *Rattus norvegicus* tratados com extrato aquoso do fruto do Noni (10; 5 e 2,5 mg/kg) evidenciaram aumento significativo (p<0,001***) do índice de danos (ID) para as doses 10 e 5 mg/kg em ambos os gêneros (Tabela 1), quando comparadas ao controle negativo (água destilada). Todavia, a dose 2,5 mg/kg apresentou ID significativo (p<0,05*) apenas em machos quando comparado ao controle negativo.

Tabela 1. Genotoxicidade do extrato aquoso do fruto do Noni em células renais de *Rattus norvegicus* avaliada com o Teste Cometa Alcalino.

Tratamento	Índice Danos ^a		Frequência de Danos ^a	
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas
CN	28,2 ± 3,27	25,0 ± 6,042	21,80 ± 3,27	21,20 ± 3,49
CPA	205,6 ± 8,17***	167,2 ± 16,75***	98,0 ± 1,00***	93,0 ± 2,12***
Noni: 2,5 mg/kg	61,4 ± 26,14*	34,2 ± 11,48	39,0 ± 10,68***	25,2 ± 3,83
Noni: 5 mg/kg	173,0 ± 18,71***	118,2 ± 13,81***	91,6 ± 3,64***	75,4 ± 3,84***
Noni: 10 mg/kg	259,2 ± 24,51***	196,8 ± 12,07***	96,4 ± 4,61***	86,0 ± 2,44***

^aMédia ± Desvio Padrão. CN (dH₂O); CPA (ciclofosfamida a 25 mg/Kg ip.). Ratos tratados durante 14 dias com extrato aquoso de Noni. ANOVA (*Dunnet’s Multiple Comparison Test*). Significância para ***P< 0,001 e *P<0,05 em relação ao controle negativo.

Além disso, os resultados mostraram aumento significativo (p<0,001***) da frequência de danos (FD) em machos para as 3 doses teste do fruto do Noni, comparado ao controle negativo.

Entretanto, apenas em fêmeas tratadas com as duas maiores doses (5 e 10 mg/kg) houve significativo ($p<0,001^{***}$) aumento da FD comparado ao controle negativo.

Os resultados da avaliação bioquímica dos parâmetros de ureia e creatinina, utilizados como biomarcadores da função renal, estão apresentados na Tabela 2. Os valores de creatinina, comparados ao controle negativo, não demonstraram aumento significativo nos grupos testados, sem distinção de gêneros, excetuando-se os valores do grupo controle positivo tratados com ciclofosfamida 25 mg/kg, os quais evidenciaram significativa ($p<0,001^{***}$) nefrotoxicidade em ambos os gêneros.

Tabela 2. Parâmetros bioquímicos avaliados em *Rattus norvegicus* em tratamento com extrato aquoso do fruto do Noni.

Tratamento	Ureia ^a		Creatinina ^a	
	Machos	Fêmeas	Machos	Fêmeas
CN	26,6 ± 3,53	24,35 ± 6,24	0,632 ± 0,126	0,620 ± 0,223
CPA	99,41 ± 16,7***	103,9 ± 14,6***	1,26 ± 0,162***	1,33 ± 0,316***
Noni: 2,5 mg/kg	45,02 ± 16,69	51,80 ± 11,21	0,456 ± 0,214	0,50 ± 0,142
Noni: 5 mg/kg	45,05 ± 17,51	50,38 ± 16,62	0,712 ± 0,15	0,876 ± 0,09
Noni: 10 m/kg	39,43 ± 10,65	50,07 ± 18,04	0,836 ± 0,181	0,88 ± 0,08

^aMédia ± Desvio Padrão. CN (dH₂O); CPA (ciclofosfamida a 25 mg/Kg ip.). Ratos tratados durante 14 dias com extrato aquoso de Noni. ANOVA (Dunnet's *Multiple Comparison Test*). Significância para *** $P<0,001$, ** $P<0,01$ e * $P<0,05$ em relação ao controle negativo.

A análise estatística da dosagem sérica de ureia nos grupos tratados com o extrato aquoso do fruto Noni, indicou pequena elevação dos níveis séricos deste analito para ambos os gêneros, comparados ao grupo tratado com o controle negativo (água destilada). Contudo, esta diferença não se mostrou expressiva, comparada aos níveis séricos de ureia do grupo tratado com Ciclofosfamida 25 mg/kg (controle positivo).

DISCUSSÃO DOS DADOS

Várias substâncias em plantas expressam toxicidade e podem mostrar correlação com a incidência de tumores. Além disso, uma série de R. Interd. v.6, n.1, p.1-8, jan.fev.mar. 2013

Genotoxicidade e nefrotoxicidade da...

compostos altamente tóxicos foram isolados a partir de plantas (HADIJAH; NORMAH e TARMIZI, 2008). Portanto, compreender os benefícios para a saúde e a toxicidade potencial das plantas medicinais é fundamental para promoção da saúde pública.

Morinda citrifolia possui vários compostos ativos incluindo flavonoides, glicosídeos, vitaminas, antraquinonas, e ácidos graxos poli-insaturados. O extrato do fruto do Noni é rico em flavonoides antioxidantes como campferol, quercetina, rutina e em iridoides com potencial anti-inflamatório e antinociceptivo (SU et al., 2005).

Em estudo duplo-cego avaliando a segurança do suco do fruto do Noni, patrocinado por um fabricante e realizado em 96 voluntários saudáveis, não revelaram quaisquer efeitos adversos significativos com até 750 ml de suco de Noni consumidos diariamente por 28 dias (WEST et al., 2009).

Os efeitos benéficos do Noni à saúde, oriundos de determinados compostos, são conhecidos há gerações. Contudo, um levantamento na literatura tem indicado limitadas avaliações toxicológicas, o que caracteriza risco potencial à saúde de quem o consome. Alguns estudos reportam a toxicidade do Noni tanto em animais de laboratório quanto em humanos que consumiam sucos ou chás das folhas ou flores. A exemplo destes estudos, foram registrados, na literatura, alguns casos de hepatotoxicidade aguda decorrentes do consumo de Noni. Stadlbauer et al., (2005) relatam dois casos de hepatite tóxica associada ao suco de Noni (possivelmente porque a fruta contém antraquinonas do tipo moridone e rubiadina) onde, no primeiro caso, o paciente foi submetido a transplante de fígado emergencial; já o segundo caso, o paciente se recuperou, espontaneamente, após cessar o consumo de Noni.

A hepatotoxicidade parece estar associada de forma indireta à presença das antraquinonas no

fruto, que formam radicais livres derivados do oxigênio levando ao estresse oxidativo. Os radicais livres provocam a depleção de glutathione reduzida intracelular e do potencial de membrana mitocondrial, que inicia o processo de peroxidação lipídica e, finalmente, a morte celular (SU et al., 2005).

Segundo Collins (2008), o Teste Cometa é um excelente teste de genotoxicidade podendo revelar quebras simples, duplas quebras nas fitas do DNA, além de cross-links e sítios álcali-lábeis, sendo usualmente empregado para biomonitoramento ambiental, ocupacionais e, mais recentemente, para processos oxidativos do DNA, condicionados por espécies químicas de poder oxidativos extrínsecos (ingeridos na dieta) ou intrínsecos (gerado pelo processo de respiração celular).

O presente estudo avaliou a atividade genotóxica do fruto do Noni, pelo Teste Cometa em rim de *Rattus norvegicus*, sendo possível evidenciar expressivos danos genotóxicos em células renais, em ambos os gêneros após tratamento por 14 dias com as duas maiores concentrações de Noni (5 e 10 mg/kg).

Os estudos de Kadiri, Arije e Salako, (1999), mostraram que algumas preparações de plantas medicinais utilizadas em longo prazo foram associados com lesões renais. O rim é o segundo órgão mais frequentemente afetado por qualquer composto. Primeiro, porque recebe um rico suprimento sanguíneo, assim, as células tubulares renais podem, portanto, tornarem-se expostas a concentrações de determinados compostos que muito excedem as encontradas em outros tecidos. Segundo, em virtude da função deste órgão como uma rota obrigatória de eliminação de drogas; se funções extrarrenais de eliminação não estiverem ativadas, poderá haver acumulação de compostos tóxicos com consequente nefrotoxicidade (BLEDSOE et al., 2008).

R. Interd. v.6, n.1, p.1-8, jan.fev.mar. 2013

Os níveis séricos de ureia e as concentrações de creatinina são muitas vezes utilizados como um indicador da função renal e glomerular, estando estes aumentados em lesões renais (MOSHI et al., 2001). Os valores dos parâmetros bioquímicos de ureia e creatinina, no presente estudo, não se mostraram significativamente elevados para se considerar uma lesão renal.

Corroboram com estas evidências os estudos de Serafini et al., (2011), avaliando o potencial tóxico do extrato aquoso das folhas de *M. citrifolia* administrados em roedores (5 g/kg), os quais, após permanecerem por 14 dias em tratamento, não demonstraram significativas alterações em seus parâmetros hematológicos e bioquímicos, como ureia e creatinina, ou mesmo mortalidade nos grupos testados. O mesmo estudo, avaliando a citotoxicidade por ensaio MTT em fibroblastos de ratos expostos às concentrações de 0,05; 12 e 25 mg/ml do extrato aquoso das folhas de Noni, apresentou expressiva citotoxicidade apenas na maior concentração, que, segundo o autor, seria sugestivo de efeito dose-dependente.

Entretanto, segundo os estudos de Hadijah, Normah e Tarmizi, (2008), em ratos tratados com a máxima dose de suco de Noni (20%) mostraram aumento significativo dos valores de ureia e de creatinina, indicando a ocorrência de lesão renal nestes ratos. Ainda de acordo com o mesmo estudo, foi possível observar alterações expressivas na dosagem de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) (biomarcadores de injúria hepática).

Assim, embora a literatura apresente estudos divergentes no tocante à segurança no uso do Noni, são necessárias maiores investigações acerca dos riscos provenientes da enorme quantidade dos constituintes ativos presentes nestas plantas medicinais.

CONCLUSÃO

A administração de diferentes doses do extrato aquoso do fruto do Noni (2,5; 5 e 10 mg/kg), não produziu efeitos nefrotóxicos em *Rattus norvegicus* pelo aumento significativo de ureia e creatinina (biomarcadores de injúria renal). Todavia, a partir dos resultados do Teste Cometa, o uso do fruto do Noni apresenta riscos de instabilidade genética associados aos componentes químicos capazes de causar genotoxicidade. Nossos resultados apresentaram significância estatística de maior sensibilidade das células renais de ambos os gêneros em tratamento com as duas maiores doses de Noni (5 e 10 mg/kg) e, apenas em machos na menor concentração do extrato (2,5 mg/kg). Estas evidências salientam a necessidade de programas de saúde pública que orientem sobre o consumo de plantas medicinais que ainda não tenham comprovações científicas para efeitos clínicos e de doses adequadas, como estratégia para a manutenção da saúde e qualidade de vida humana.

REFERÊNCIA

BLEDSON, G. et al. Role of tissue Kalikrein in prevention and recovery of gentamicin-induced renal injury. *Toxicological Sciences*, Reston, v. 102, n. 2, p. 433-443, abr. 2008.

BRASIL, Ministério de Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000, revogada pela Resolução-RDC Nº 48, de 16 de março de 2004. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos**. Diário Oficial da União. 25 fev. 2000. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/17_00rdc.htm>. Acesso em: 17 de maio de 2012.

BRITO, D. R. B. **Avaliação da Atividade Anti-Helmíntica da Morinda citrifolia (Noni), em Aves Poedeiras Naturalmente Infectadas**. 2008. Dissertação (Mestrando em Ciência Animal) - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2008.

R. Interd. v.6, n.1, p.1-8, jan.fev.mar. 2013

CHEN, C. et al. Determination of Antioxidative Properties of Morindacitriifolia Using Near Supercritical Fluid extraction. *Journal of Food and Drug Analysis*.Taipei City, v.17, n. 5, p. 333-341, ago. 2009.

COLLINS, A. R. Investigating oxidative DNA damage and its repair using the comet assay. *Mutation Research*. Iowa, v. 681, n. 1, p. 24-32, jan.-fev. 2008.

HADIJAH, H.; NORMAH, A.; TARMIZI, S. Thirteen-week toxicity study of mengkudu juice (Morindacitriifolia): Effect on the blood analysis[Kajianketoksikan jus mengkudu (Morindacitriifolia) selamatigabelasminggu: Kesanterhadapanalisisdarah]. *Journal of Tropical Agriculture and Food Science*. Kuala Lumpur, v. 36, n. 2, p. 000-000, 2008.

KADIRI, S.; ARIJE, A.; SALAKO, B.L. Traditional herbal preparations and acute renal failure in South West Nigeria. *Tropical Doctor*. London, v. 29, n. 4, p. 244-246, out. 1999.

MARQUES, N. F. Q. **Avaliação Teratológica da Exposição da Morinda citrifolia Linn em Ratas Wistar**. 2009. Dissertação (Mestrado em Toxicologia Ambiental) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

MILLONIG, G., STADLMANN, S., VOGEL, W. Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (Morindacitriifolia). *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. London, v. 17, n. 4, p. 445-447, abr. 2005.

MOSHI, M. J. et al. The effect of Phyllanthusamarus aqueous extract on blood glucose in non-insulin dependent diabetic paatients. *Phytotherapy Research*,Malden, v. 15, n. 7, p. 577-580, nov. 2001.

NADIN, S. B.; VARGAS-ROIG, M. L.; CIOCCA, D. R. A silver staining for single-cell gel assay. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*.Oregon, v. 49, n. 9, p. 1183-1186, sep. 2001.

SERAFINI, M. R. et al. Pre-clinical toxicity of Morindacitriifolia Linn. leaf extract. *African Journal of Biotechnology*,Lagos, v. 10, n. 65, p. 14566-14572, out. 2011.

STADLBAUER, V. et al. Hepatotoxicity of NONI juice: Report of two cases. *World Journal of Gastroenterology*. Beijing, v. 11, n. 30, p. 4758-4760, ago. 2005.

SU, B. et al. Chemical Constituents of the Fruits of *Morindacitriifolia* (Noni) and Their Antioxidant

Activity. **Journal of Natural Products**. Gorakhpur, v. 68, n. 4, p.592-595, abr. 2005.

TICE, R. R. et al. Report from working group on the in vivo mammalian bone marrow chromosomal aberration test. **Mutation Research**. Iowa, v. 312, n. 3, p. 305-312, jun. 2000.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v. 42, n. 2. p. 289 - 306, abr.-jun. 2006.

WANG, M. Y.; WEST, B. J.; JENSEN, C. J.; NOWICKI, D. Morindacitrifolia (Noni): A literature review and recent advances in Noni research. **Acta Pharmacologica Sinica**. Shanghai, v. 23, n. 12, p. 1127-1141, dez. 2002.

WEST, B. J. et al. A double-blind clinical safety study of Noni fruit juice. **Pacific Health Dialog**. Auckland, v. 15, n. 2, p21-32, nov. 2009.

Submissão: 10.10.2012

Aprovação: 21.12.2012