



ARTIGO DE REVISÃO

Composição fitoquímica e propriedades farmacológicas potenciais da *Morus nigra* L.: uma revisão narrativa

Phytochemical composition and potential pharmacological properties of Morus nigra L.: narrative review

ROSANA DA SILVA PEREIRA^{1*} | RENATA BIEGELMEYER DA SILVA RAMBO²

¹Bacharel em Farmácia pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

²Departamento do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

Histórico:

Recebido em 28/02/2023

Revisado em 21/04/2023

Aceito em: 21/04/2023

Publicado em: 05/04/2023

Palavras-chave

Morus nigra L.

Fitoterapia.

Farmacologia.

Planta medicinal

Keywords

Morus nigra L.

Phytotherapy.

Pharmacology.

Medicinal plant.

¹orcid.org/0000-0001-7234-8901

²orcid.org/0000-0001-6799-0166

Resumo. *Morus nigra* L. é uma planta de origem asiática com propriedades terapêuticas conhecidas há séculos e utilizada pelas medicinas tradicionais grega, ayurvédica e chinesa para o tratamento de diversas enfermidades. Tendo em vista o gênero *Morus* constar da Relação Nacional de Plantas Medicinais do Interesse do SUS, este trabalho objetivou apresentar os principais componentes fitoquímicos das diferentes partes da planta e suas principais atividades farmacológicas potenciais. Realizou-se uma revisão narrativa da literatura científica de estudos publicadas no período de 2009 a 2020 constantes na plataforma Portal de Periódicos Capes que indexa diversas bases de dados científicas. Dos artigos selecionados, constatou-se através das análises fitoquímicas de *Morus nigra* L., diferentes classes de substâncias tais como flavonoides, alcaloides, cumarinas, triterpenos, entre outras. As atividades farmacológicas potenciais investigadas foram anti-inflamatória, antinociceptiva, anti-hiperglicêmica, antimicrobiana, anti-hiperlipidêmica, anticancerígena, antiaterogênica, função protetora de vários órgãos, entre outras. Nenhuma toxicidade foi revelada nos estudos realizados. Os resultados sugerem fortemente que as diversas atividades de *Morus nigra* L. têm como base principal a sua atividade antioxidante proveniente da diversidade dos seus compostos fenólicos. Os ensaios realizados ainda não são suficientes para o uso clínico, segundo os critérios científicos válidos atualmente, embora o uso tradicional demonstre justamente o contrário. Dessa forma, faz-se necessário mais estudos e ensaios clínicos para que as evidências permitam o uso de *M. nigra* em humanos, através das mais diversas formas farmacêuticas fitoterápicas seguras e eficazes, podendo ser utilizada na atenção primária à saúde como um recurso para controlar e prevenir várias doenças crônicas.

Abstract. *Morus nigra* L. is a plant of Asian origin with therapeutic properties known for centuries and used in traditional Greek, Ayurvedic and Chinese medicine for the treatment of various diseases. Considering that the genus *Morus* is included in the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS, this work aimed to present the main phytochemical components of the different parts of the plant and their main potential pharmacological activities. The methodology adopted was a review of scientific literature published from 2009 to 2020 on the platform Portal de Periódicos Capes, which indexes several scientific databases. From the selected articles it was found through phytochemical analysis of *Morus nigra* L. different classes of substances such as flavonoids, alkaloids, coumarins, triterpenes, among others. The potential pharmacological activities investigated were anti-inflammatory, antinociceptive, antihyperglycemic, antimicrobial, antihyperlipidemic, anticancer, antiatherogenic, multi-organ protective function, among others. No toxicity was revealed in the studies performed. The results strongly suggest that the various activities of *Morus nigra* L. have as their main basis its antioxidant activity coming from the diversity of its phenolic compounds. The tests performed are not yet sufficient for clinical use according to currently valid scientific criteria, although the traditional use demonstrates just the opposite. Thus, more studies and clinical trials are necessary for the evidence to allow the use of *M. nigra* in humans through the most diverse pharmaceutical forms of safe and effective phytotherapeutics, which can be used in primary health care as a resource to control and prevent various chronic diseases.

Introdução

O resgate e reconhecimento de dados de plantas utilizadas na prática de tratamentos de doenças por populações tradicionais vem sendo incentivado pela World Health Organization (WHO) desde 2002 através da Estratégia da Medicina Tradicional¹. Desta forma, considerando dados disponibilizados pela WHO e atento à melhoria dos serviços da atenção primária à saúde, o governo brasileiro implantou em 2006 a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (PNPIC)² e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF)³, constituindo-se como elementos importantes para a implementação de ações capazes de promover melhorias na qualidade de vida da população brasileira⁴. Consequentemente, o Ministério da Saúde através da PNPMF, divulgou em 2009, a Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) com o propósito de direcionar pesquisas no país que possa garantir o uso correto e seguro de 71 espécies de plantas, dentre elas, o gênero *Morus*, tendo em vista que na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME)⁵ consta apenas 12 medicamentos fitoterápicos.

O gênero *Morus* apresenta, aproximadamente, 24 espécies e uma subespécie, com pelo menos 100 variedades⁶. As três espécies mais estudadas são a *Morus nigra*, *Morus rubra* e a *Morus alba*⁷. A *Morus nigra* L. (*M. nigra*) é uma planta de origem asiática e foi introduzida no Brasil em 1811⁸. A amoreira negra também é conhecida com os nomes populares de amora do mato, amora brasileira, amora miúcha e amora miúra. Foi adaptada às condições de clima e de solo brasileiro sendo cultivada, principalmente, nas regiões sudeste e sul do país. No entanto, no nordeste brasileiro, o destaque do seu cultivo é na região do Vale do São Francisco, entre os estados da Bahia e Pernambuco, na qual é popularmente conhecida como amora-miúra^{9,10}.

A *Morus nigra* tem propriedades conhecidas há séculos e utilizada pelas medicinas tradicionais grega, ayurvédica e chinesa para o tratamento de diversas enfermidades^{11,12,13,14,15}. No Brasil, a *Morus nigra* também tem uso popular e foi mencionado na 1ª. Edição da Farmacopeia Brasileira¹⁶ tendo o suco dos frutos com emprego oficial. Foi utilizada na forma de xarope com uso medicinal e como fonte para produção de cosméticos¹⁷. Foi citada com propriedades vermífugas e purgante (casca da raiz) e o xarope dos frutos como anti-inflamatório, antidiarreico, vermífugo e adstringente¹⁸ e empregado localmente no tratamento das afecções da boca e da garganta¹⁹.

Considerando a importância do uso racional e seguro de planta *Morus nigra* L., entende-se que é relevante investigar na literatura científica o que há publicado sobre a sua composição fitoquímica e possíveis propriedades medicinais, visto que a mesma tem o uso popular. Assim sendo, o objetivo deste estudo é investigar a composição fitoquímica e as propriedades

medicinais da planta *Morus nigra* L. descritas na literatura científica.

Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura que levantou estudos no Portal Periódicos Capes, plataforma que indexa 108 bases de dados de textos completos, entre elas, a Scientific Electronic Library Online (SciELO) e todas do grupo Elsevier, como por exemplo, a Science Direct.

As palavras-chave foram definidas a partir de uma busca exploratória inicial na pesquisa científica e popular nos websites “Flora do Brasil” e “Trópicos”. Posteriormente, foram verificados os descritores indexados no Medical Subject Headins (MeSH), definindo os seguintes: “*morus nigra*” OR “black mulberry” AND pharmaceutical OR medicinal OR phytotherapy OR pharmacology.

Os critérios de inclusão considerados foram estudos revisados por pares, publicados gratuitamente no período de 2009 a 2020, que apresentassem triagem fitoquímica e/ou propriedades farmacológicas, e ensaios experimentais. Foram excluídos estudos duplicados, estudos que abordaram o tópico agricultura ou que não atendiam ao tema proposto (Figura 1).

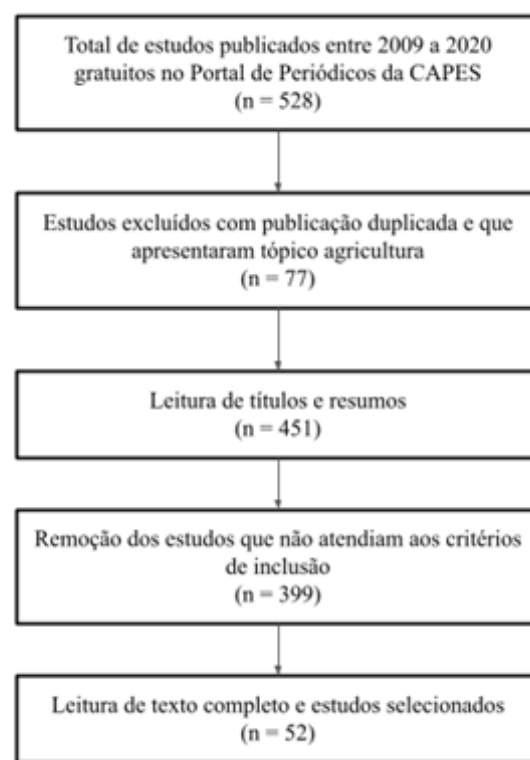


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos identificados na literatura científica.

Resultados e Discussão

Em análises fitoquímicas, diferentes classes de substâncias têm sido investigadas no gênero *Morus*, tais como alcaloides, cumarinas, flavonoides, triterpenos e esteroides²⁰. Constatada a variedade dos compostos existentes, principalmente os fenólicos, incluindo os flavonoides e antocianinas, despertou-se o interesse

farmacológico devido às suas propriedades antioxidantes²¹. Nas determinações do teor total de fenol (TTF) os compostos fenólicos são os principais constituintes antioxidantes da *M.nigra*²².

As análises das triagens fitoquímicas depende da parte da planta que está sendo analisada, o tipo de solvente, bem como a qualidade e quantidade da extração²³. De forma que entre as análises fitoquímicas de diversos autores encontram-se algumas diferenças quanto ao percentual de rendimento e quanto aos tipos de compostos que podem apresentar variações, conforme a parte da planta analisada, tipo de extrato e método. Por exemplo, em uma análise fitoquímica preliminar das folhas da amoreira, foi evidenciada presença de flavonoides (isoflavonas), taninos hidrolisáveis e alcaloides¹⁰. Enquanto no extrato n-hexano das folhas de *M. nigra* revelaram moderada presença de flavonoides e pequenas frações de fenóis, alcaloides e terpenoides²⁴. No extrato metanólico

das folhas e cascas do caule de *M. nigra*, foi identificada a presença de flavonoides, triterpenos, cumarinas e saponinas²³.

Em análise do conteúdo total de antocianinas, polifenóis e flavonoides no pó liofilizado extraído das frutas de *M. nigra* mostrou que Cianidina-3-O-glicosídeo (C3G) (41,3% do total de antocianinas), Cianidina-3-O-rutenosídeo (C3R) (11,1% do total de antocianinas) e quercetina (53,7% do total de flavonoides) foram as principais antocianinas e flavonoides encontrados¹⁴. Já no perfil cromatográfico (HPLC) dos compostos fenólicos investigados no extrato aquoso das folhas de *M. nigra* foi evidenciado apenas como composto majoritário o ácido sirínico²⁶.

Um total de 69 compostos fitoquímicos, entre eles ácidos fenólicos, flavonoides, antocianinas, terpenoides, alcaloides, entre outros foram identificados e isolados de diferentes extratos de diversas partes de *M. nigra*, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Compostos identificados ou isolados de *Morus nigra* L.

Composto	Parte da planta	Extrato	Referência
Acetato de α -amirina	Caule (cascas e madeira)	Acetato de etila (EtOAc)	12
Ácido clorogênico	Frutas	Metanol a 20% em água	27
		Dimetilsulfóxido (DMSO)	28
	Folhas	Maceração passiva com etanol como solvente	29
		Metanólico	30
			31
		Aquoso e hidrometanólico	32
Ácido gálico	Frutas	Metanol a 20% em água	27
		DMSO	28
	Folhas	Aquoso e hidrometanólico	32
		Metanólico	30
Ácido caféico	Frutas	Solução aquosa 70% de metanol	11
	Folhas	Aquoso e hidrometanólico	32
		Etanólico	15
Ácido sirínico	Folhas	Aquoso	26,33
Ácido vanílico	Folhas	Metanólico	31
Ácido betulinico	Folhas	Cloreto de metileno	34
Ácido oleanólico	Folhas	N-hexano	35
Ácido cinâmico	Folhas	Metanol a 20% em água	27
Ácido p-cumárico	Fruta	DMSO	28
Ácido cumárico	Folhas	Etanólico	15

Continua...

Continuação...

Ácido 3,4-dihidroxibenzoico	Fruta	DMSO	28
Ácido elágico	Frutas	Metanol a 20% em água	27
Albafuran C	Caule (cascas)	EtOAc	36
Albanin A	Caule (cascas)	EtOAc	36
Albanin E	Caule (cascas)	EtOAc	36
Albanol A	Raízes (cascas)	Metanólico	37
Albanol B	Raízes (cascas)	Metanólico	37
Apigenina	Folhas	N-hexano	35
β -sitosterol	Caule (madeira)	EtOAc	12
	Folhas	Cloreto de metileno	34
Catequina	Folhas	Metanólico	30
		Etanólico	15
		Aquoso e hidrometanólico	32
Chalcomoracina	Raízes (cascas)	Extrato a 80% de acetona	38
	Galhos	Etanólico	39
Cianidina-3-O-Glicosídeo (C3G);	Frutas	Metanol a 20% em água	27
		Pó da fruta extraído com éter de petróleo	22
		Etanólico	40
		Pó liofilizado	14
		Etanol/água	23
		Etanol a 80%	41
Cianidina-3-Xilosídeo	Frutas	Etanol/água	23
		Etanol a 80%	41
Cianidina-3-Sambubosídeo	Frutas	Etanol a 80%	41
Cianidina-3-Maloniglucosídeo	Frutas	Etanol a 80%	41
Cianidina-3-Dioxalilglucosídeo	Frutas	Etanol a 80%	41
Ciclomorusina	Folhas	Cultivo de células em metil jasmonato	42
	Caule (cascas)	EtOAc	12
Ciclomulberrina	Galhos	Etanólico	43
Cudraflavonona A	Raízes (cascas)	Extrato a 80% de acetona	38
Diidrokaempferol	Caule (cascas)	EtOAc	36
Germanicol	Folhas	Cloreto de metileno	34
Isoquercetina	Folhas	Maceração passiva em etanol	29
		Etanólico	44
Isorhamnetina	Folhas	Hidrometanólico	24
Kaempferol	Folhas	Etanólico	15
Kaempferitrina	Folhas	Etanólico	44
Kuwanona C	Folhas	N-hexano	35
	Caule (cascas)	EtOAc	12
Kuwanona E	Raízes (cascas)	Metanólico	37
Kuwanona G	Raízes (cascas)	Extrato a 80% de acetona	38
Kuwanona H	Raízes (cascas)	Extrato a 80% de acetona	38
Kuwanona J	Galhos	Etanólico	39

Continua...

Continuação...

Kuwanona L	Raízes (casca)	Extrato a 80% de acetona	38
Kuwanona U	Raízes (cascas)	Metanólico	37
Kuwanol E	Raízes (cascas)	Extrato a 80% de acetona	38
Luteolina	Folhas	Hidrometanólico	24
		N-hexano	35
Moracin M	Caule (cascas)		12
	Caule(madeira)	EtOAc	36
		EtOAc	12
Moracin O	Raízes (cascas)	Metanólico	37
Moracin P	Raízes (cascas)	Metanólico	37
Mornigrol D	Caule (cascas)	EtOAc	36
Mornigrol G	Caule (cascas)	EtOAc	36
Mornigrol H	Caule (cascas)	EtOAc	36
Morusina	Folhas	Cultivo de células em metil jasmonato	42
		Extrato a 8% de acetona	38
	Raízes (cascas)	Metanólico	37
	Caule (cascas)	EtOAc	12
Naringina	Frutas	Metanol a 20% em água	27
Nigragenon A-E	Galhos	Etanólico	43
Nigrasin I	Galhos	Etanólico	43
Nigrasin K	Galhos	Etanólico	39,43
Norartocarpetina	Raízes (cascas)	Extrato a 80% de acetona	38
	Caule (cascas)	EtOAc	36
Oxyresveratrol	Raízes (cascas)	Extrato a 80% de acetona	38
		EtOAc	12
	Caule (madeira)	EtOAc	12
Quercetina	Folhas	Metanólico	37
		Extrato aquoso a 70% de metanol	11
		Cultura de células em metil jasmonato	42
		Etanólico	15
		Hidrometanólico	24,32
		N-hexano	35
		Aquoso	32
	Frutas	Metanol a 20% em água	27
		Extrato aquoso a 70% de metanol	11
		Pó liofilizado	14
Quercetrina	Frutas	Metanol a 20% em água	27
Rutina	Frutas	Metanol a 20% em água	27
		Extrato aquoso a 70% de metanol	11
		Etanólico	40
	Folhas	Maceração passiva em etanol	29
		Cultura de células em metil jasmonato	42
		Etanólico	44
		Hidrometanólico e aquoso	32
		Metanólico	30

Continua...

Continuação...

Sanggenol H	Galhos	Etanólico	43
Sanggenon A	Galhos	Etanólico	39,43
Sanggenon C	Galhos	Etanólico	39
Sanggenon M	Galhos	Etanólico	39
Sanggenon O	Galhos	Etanólico	39
Soroceína H	Galhos	Etanólico	39

Fonte: Pesquisa direta, 2021

Composição nutricional

A composição físico-química dos frutos de *M. nigra* apresenta um bom potencial nutritivo⁷. O conteúdo de lipídios é considerado baixo em torno de 0,55g/100g peso seco²¹ e os valores nas folhas se apresentam em uma quantidade maior do que nos frutos¹³. Em relação ao valor proteico observa-se um teor de aproximadamente 10%, o que pode contribuir para a ingestão diária de proteínas por representar uma fonte de proteína vegetal⁴⁵.

Na avaliação de teor de minerais dos frutos verifica-se valores significativos de potássio, cálcio, magnésio, ferro, sódio, zinco^{47,21,48}, fósforo e manganês^{45,46,47}. Quanto a composição de minerais nas folhas, foram encontrados os mesmos minerais encontrados nos frutos, além de enxofre, boro, molibdênio, níquel, lítio, titânio e alumínio^{45,46}.

Com relação ao teor de vitaminas nos frutos de *M. nigra* destaca-se o ácido ascórbico (vitamina C) apresentando uma média de 20 mg/100mg 21,47 a qual é considerada como importante fator para a função antioxidante.

Atividade antioxidante

Em uma análise do extrato metanólico de *M. nigra*³⁰ concluiu que a planta tem um poder

antioxidante de EC50 (concentração máxima efetiva) de 45,42 µg/ mL, valor superior a atividade antioxidante do ácido ascórbico (AC) (EC50 = 6,01 µg/ mL). O poder antioxidante de *M. nigra* deve-se principalmente à presença das quantidades dos compostos polifenólicos encontrados na planta como por exemplo ácidos fenólicos (ácido gálico, clorogênico, entre outros), flavonoides (catequina, rutina, entre outros), antocianinas (C3G, C3R, entre outros)³⁰ e demais compostos conforme tabela 1.

Estudo de Yasdankhan et al.²³ analisando a capacidade antioxidante do extrato das frutas de *M. nigra* concluiu que os valores dominantes de antocianinas entre os seus compostos fenólicos podem neutralizar os radicais 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) e contribuir como potentes antioxidantes. O extrato de *M. nigra* indicou atividade antioxidante mais potente do que terc-butil-hidroquinona (TBHQ) e o AC. A diferença na atividade e potencialidade antioxidante foi atribuída aos compostos antioxidantes naturais existentes em *M. nigra*. Outros ensaios foram realizados conforme demonstra a tabela 2 que confirmam a potencialidade antioxidante de *Morus nigra*.

Tabela 2. Ensaios realizados para verificação da propriedade antioxidante de *M. nigra*.

Método/Ensaio	Referências
Atividade de eliminação de radicais, 2,2'-azino-bis- (3-ácido etilbenztiazolina-6-sulfônico) (ABTS)	13,22
Catalase (CAT)	14,49
Co-oxidação do sistema β-caroteno-ácido linoleico	50
2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH)	12,13,22,23,27,30,32,48,49,50,51,52
Eliminação do radical hidroxila (OH ⁻)	22
FRAP Redutor férrico capacidade do plasma (FRAP)	13,23,28,47,51
Glutationa (GSH)	14,44,49,51
Avaliação da capacidade antioxidante por meio do óxido nítrico (NO)	51
Superóxido dismutase (SOD)	14,22,49
Dosagem de biomarcadores do dano oxidativo (TBARS)	32,44,51

Fonte: Pesquisa direta, 2021

Atividade antidiabética

A atividade antidiabética das folhas e de células em suspensão a partir da cultura de explantes de folhas jovens de *M. nigra* em jasmonato de metila (MJ) foi estudada por El-Mawla et al.⁴². A atividade hipoglicêmica de células cultivadas com MJ teve um resultado significativo e mais eficaz do que o extrato das folhas. As células tratadas com MJ na dose de 500 mg/kg/dia reduziram a quantidade de glicose de $370 \pm 7,31$ mg/dL (controle) para $145 \pm 6,30$ mg/dL e aumentou o nível de insulina de $11,3 \pm 0,31$ μ U / mL (controle) para $15,2 \pm 0,32$ μ U / mL. A significativa ação hipoglicemiante das células em cultura, segundo os autores está relacionado à ação aditiva de flavonoides induzida pelo tratamento MJ⁴².

Uma avaliação dos efeitos do extrato das folhas de *M. nigra* na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas foi realizado por Ahangarpour et al.⁵³. Extratos com diferentes concentrações (0,1%, 0,5% e 1%) e glibenclamida (1 e 10 μ M) foram aplicados nas ilhotas de Langerhans de pâncreas de camundongos normais. A liberação de insulina foi aumentada com *M. nigra* (1%) na presença de glicose a 2,8 mM. No entanto, *M. nigra* aumentou a secreção de insulina nas células beta de forma dose dependente na presença de glicose. Os resultados mostraram que *M. nigra* não pode aumentar a secreção de insulina quando a concentração de glicose é alta. O que os autores inferiram é que em altas concentrações de glicose, as células beta já podem estar danificadas, inibindo assim a ação de *M. nigra* na secreção de insulina. No entanto o consumo do mesmo pode ser útil na redução do nível da resistência à insulina no DM⁵³.

O extrato etanólico das folhas de *M. nigra* foi administrado em ratos normais e em ratos diabéticos induzidos por aloxana tratados por 14 dias nas doses de 200 e 400 mg / kg. O teste de tolerância à glicose oral foi realizado no 10º e 15º dias e a insulina foi usada como controle positivo para o metabolismo glicêmico. *M. nigra* na dose de 400 mg / kg / dia reduziu a glicemia de jejum e pós-prandial e melhorou a tolerância à glicose oral dos ratos diabéticos demonstrando o seu potencial anti-hiperglicêmico⁴⁴.

O extrato da fruta de *M. nigra* foi utilizado para investigar a redução do progresso da nefropatia diabética em ratos diabéticos induzidos por streptozotocina (STZ)²⁷. Os níveis de microalbuminúria, concentrações séricas de glicose, insulina, creatinina e albumina foram medidos e os resultados revelaram uma melhoria significativa de todos os parâmetros. Também foi observado melhora nos níveis de malondialdeído, peróxido de lipídio e atividade da catalase. O exame histopatológico do tecido renal revelou melhora significativa das alterações patológicas e esclerose glomerular; regulação (negativa) do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), molécula-1 de adesão de células vasculares (VCAM-1) e da expressão de mRNA de fibronectina. O estudo

concluiu que os efeitos observados do extrato da fruta de *M. nigra* podem contribuir de forma significativa no tratamento da nefropatia diabética²⁷.

Atividade anti-inflamatória

A avaliação das propriedades anti-inflamatórias dos extratos das folhas e da polpa dos frutos de *M. nigra* em ratos com sepse induzida por lipopolissacarídeo (LPS) foi realizado por Lúcio et al.⁴⁹. Os resultados mostraram que o tratamento com qualquer um dos extratos diminuiu significativamente o número de leucócitos no lavado broncoalveolar como também os níveis séricos de TNF. No entanto, concluiu-se que além das propriedades anti-inflamatórias dos extratos, a atividade antioxidante dos mesmos é que promoveram um aumento na sobrevivência dos animais.

No estudo da atividade anti-inflamatória dos frutos de *M. nigra*, Chen et al.²² verificaram atividades inibitórias no edema de orelha induzido por xileno e no edema de pata induzido por carragenina em camundongos. Foi detectado que as citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α , IFN- γ e NO do soro de camundongos foram significativamente inibidas ou eliminadas pelos flavonoides totais dos frutos de *M. nigra* (50 e 100 mg / kg)²².

A atividade anti-inflamatória do extrato de cloreto de metileno das folhas *M. nigra* foi avaliada por Padilha et al.³⁴ em ratos. Os testes utilizados foram o edema de pata induzido por carragenina e crescimento de tecido fibrovascular induzido por a implantação subcutânea de pelotas de algodão. As doses de 100-300 mg/kg, via oral, demonstraram efeitos anti-inflamatórios observados pela redução do edema da pata, bem como a inibição significativa de tecido granulomatoso.

Um ensaio clínico duplo-cego randomizado foi realizado com 60 pacientes que possuíam gengivite aguda cujo objetivo foi avaliar o efeito do suco das frutas de *M. nigra* no tratamento de gengivite⁵⁴. As pessoas selecionadas não eram fumantes e sem doenças sistêmicas. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: grupo 1: uso de suco de *M. nigra* como enxaguante bucal a 1%; grupo 2: enxaguante bucal de clorexidina 0,2% e grupo 3: bochechos com solução salina normal. Todos os pacientes foram instruídos a usar 10 mL em forma de bochechos duas vezes ao dia (de manhã e à noite) após a escovação e o uso do fio dental.

Foram avaliados os índices de placas gengivais na primeira consulta e, 1 e 2 meses após o início do tratamento. O enxaguante bucal de suco de *M. nigra* causou uma diminuição significativa nos índices de placa gengival em comparação ao grupo salina normal, não havendo diferença significativa entre os grupos. Observou-se que o conteúdo total de antocianina do suco era de $284,76 \pm 8,33$ mg equivalentes de C3G por 100 g de suco seco. De forma que a conclusão do ensaio considerou que o suco de *M. nigra* pode ser utilizado para o tratamento de doenças inflamatórias bucais⁵⁴.

Atividade antimicrobiana

A atividade antibacteriana e antifúngica das sementes de *M. nigra* foi avaliada por Shukla et al⁵⁵. Extrações aquosa, etanólica, de acetato de etila e de éter de petróleo foram utilizadas para verificação dessas atividades através do método de difusão em ágar. As drogas controles utilizadas foram o ofloxacino e o flucanazol para a atividade antibacteriana e antifúngica, respectivamente. Dentre os extratos somente o acetato de etila teve atividade antibacteriana para todas as cepas analisadas: *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteric*, *Pseudomonas aeruginosa*. No entanto, todas as extrações tiveram atividade antifúngica contra *Aspergillus flavus* e *Candida albicans*.

O estudo de Chen et al⁴⁰ concluiu que houve inibição das bactérias *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* pelo extrato de flavonoides das frutas de *M. nigra* tendo como drogas controle cefoperazona (*E. coli* e *P. aeruginosa*) e ampicilina (*S. aureus*). No teste de concentração bactericida mínima (MBC), a atividade antibacteriana para as três bactérias foi fortemente dependente da dose (1,8 – 2,2, mg/mL do extrato).

Mascarello et al³⁸ estudaram que os compostos Kuwanol E, Kuwanon G e Kuwanon H isolados das cascas das raízes de *M. nigra* são inibidores das proteínas tirosina fosfatases A e B (PtpA e PtpB) de *Mycobacterium tuberculosis* que foram reconhecidos como potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra tuberculose.

Os compostos oxiresveratrol, moracina M, morusina, kuwanon C e seu derivado isolados do extrato das cascas e da madeira de *M. nigra* mostraram atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Streptococcus faecalis*, *Salmonella abony* e *Pseudomonas aeruginosa*¹².

Minhas et al⁴⁸ compararam a atividade antimicrobiana de diferentes extratos das frutas de *M. nigra* (metanol, etanol, acetona, clorofórmio e solvente éter dietílico) com resultados de inibição significativa do crescimento das bactérias testadas que são de interesse clínico: *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

Atividade antinociceptiva

A atividade antinociceptiva do extrato das frutas de *M. nigra* foram comprovadas através do teste de dor induzida por formalina que mede a fase neurogênica e a fase inflamatória da dor^{22,40}. Também foram verificados o mecanismo dos efeitos antinociceptivos através da medição dos níveis de uma citocina inflamatória (IL-6) e uma citocina anti-inflamatória (IL-10). *M. nigra* aumentou significativamente o nível sérico de IL-10 (de 26,7 pg / mL para 66,0 pg / mL) e reduziu o nível inicial e de médio prazo de IL-6. Além disso, os testes mostraram

que os compostos C3G, rutina e isoquercetina foram os principais ingredientes ativos no processo antinociceptivo^{22,40}.

No estudo realizado por Souza et al⁹, o extrato etanólico das folhas de *M. nigra* apresentou atividade antinociceptiva no teste das contorções abdominais induzidas por ácido acético e no teste da formalina em camundongos. No entanto, não foi efetivo no teste da placa quente. Os resultados sugeriram que a atividade antinociceptiva detectada provavelmente envolvam mecanismos de ação periférica.

Padilha et al²⁰ estudaram a propriedade antinociceptiva do extrato diclorometano das folhas de *M. nigra*. Os testes de formalina, placa quente, imersão da cauda e contorções induzidas por ácido acético foram usados para investigar a atividade antinociceptiva em camundongos. As doses utilizadas de 100 a 300 mg / kg, demonstraram atividade antinociceptiva em todos os testes. No entanto, a dose de 300 mg / kg, teve um efeito antinociceptivo mais forte do que indometacina (5mg / kg) e morfina (10mg / kg).

Atividade anti-hiperlipidêmica

O efeito da infusão de folhas de *M. nigra* nas doses de 100, 200 e 400 mg/Kg foi estudada na redução de marcadores lipídicos em comparação com o fenofibrato (FF) na dose de 400 mg/kg, realizado por Zeni et al.³². O resultado foi a diminuição do colesterol total (TC) em todas as doses. No entanto, *M. nigra* na dose de 100 mg/Kg apresentou efeito menor que FF; 200 mg/Kg maior que o FF e 400 mg/Kg com efeito similar ao FF. O triglicerídeos (TG) e as lipoproteínas (LDL e HDL) tiveram os seus níveis normalizados, embora *M. nigra* tenha obtido um resultado inferior na normalização do TG comparado ao FF. Quanto ao LDL apenas a dose de 100 mg/Kg de *M. nigra* apresentou resultados significativos na redução, embora inferior ao FF. Todas as doses de *M. nigra* foram capazes de aumentar o nível de HDL, enquanto FF não alterou o HDL dos animais hiperlipidêmicos³².

O efeito hipolipidêmico do extrato etanólico de *M. nigra*, nas doses de 200 ou 400 mg / kg foi avaliado em ratos diabéticos tratados por 14 dias⁴⁴. O fenofibrato na dose de 150 mg/Kg foi utilizado como controle para o metabolismo lipídico. Observou-se uma redução dos níveis sanguíneos de TC (80%) sendo que *M. nigra* na dose de 200 mg/Kg teve resultado similar ao FF, e na dose de 400 mg/Kg, resultado inferior a FF. A redução do TG (20%) e de VLDL (30%) foi observada com resultado superior em todas as doses comparadas ao FF. O aumento do nível de HDL (15%) foi observado em ambas as doses de *M. nigra* enquanto que o FF não alterou o HDL nos ratos hiperlipidêmicos⁴⁴.

Atividade anti-aterosclerótica

O extrato etanólico de *M. nigra* suprimiu o desenvolvimento da aterosclerose em um modelo experimental em que ratos se tornaram ateroscleróticos

pela administração de uma dieta rica em gordura e tratado por 6 semanas¹⁴. Os resultados observados foram similares aos da sinvastatina por regular o metabolismo lipídico anormal, aumentando as atividades antioxidantes e reduzindo as lesões ateroscleróticas arteriais¹⁴.

O estudo de Liu et al⁵⁶ revelou que o extrato etanólico dos frutos da *M. nigra* inibiu o desenvolvimento da aterosclerose, melhorando as anormalidades do metabolismo lipídico, e reduzindo as lesões ateroscleróticas de ratos ateroscleróticos. O experimento teve como objetivo investigar os efeitos de *M. nigra* na expressão de fatores inflamatórios relacionados a aterosclerose e a relação com os genes receptores ativados por proliferador de peroxissoma do tipo gama (PPAR γ) e o gene CD36 em ratos. A sinvastatina foi usada como controle.

Os resultados demonstraram que o extrato etanólico de *M. nigra* pode diminuir a reação inflamatória relacionada a aterosclerose e, em seguida, inibir a formação de lipoproteína de baixa densidade oxidada (ox-LDL), consequentemente regulando negativamente a expressão de PPAR γ e CD36 nos níveis de mRNA, reduzindo assim a formação de células espumosas de macrófagos e inibindo o desenvolvimento de placa aterosclerótica através do ciclo de alimentação ox-LDL-PPAR γ -CD36, que pode prevenir a ocorrência e o desenvolvimento de aterosclerose⁵⁶.

Atividade anticancerígena

Uma investigação envolvendo o extrato DMSO das frutas de *M. nigra* foi realizado para verificar a atividade citotóxica em células de adenocarcinoma de próstata humana (PC-3) usando o ensaio de redução do brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio (MTT)²⁸. Os resultados demonstraram que o extrato interrompeu o ciclo celular de células PC-3 na fase G1, induziu apoptose por meio da atividade aumentada da caspase e redução do potencial de membrana mitocondrial, concluindo o potencial anticancerígeno de *M. nigra* para este tipo de câncer²⁸.

A atividade anticancerígena do extrato hexânico e aquoso metanólico das folhas de *M. nigra* frente a linhagem de células de câncer cervical humano (HeLa) foram avaliados por Qadir et al⁵⁷. A atividade foi estimada pelo ensaio MTT e a percentagem de inibição de células foi calculada. Os resultados do MTT mostraram que os extratos inibiram entre 32,0 – 89,5% de HeLa.

Atividade no Sistema Nervoso Central

O efeito antidepressivo do extrato aquoso das folhas de *M. nigra* e de seu constituinte fenólico, o ácido serínico (AS) apresentou um resultado observado com efeito semelhante ao antidepressivo fluoxetina²⁶. Os testes comportamentais utilizados foram suspensão pela cauda, para avaliação do tempo de imobilidade e

campo aberto para monitoramento da atividade locomotora. Foi considerado que o AS, pode ter sido responsável, mesmo que de forma parcial, pelos efeitos antidepressivos observados²⁶.

Uma investigação dos efeitos antidepressivos, antioxidantes e neuroprotetores das folhas de *M. nigra* e do AS em animais com depressão induzido por corticosterona³³. As alterações comportamentais provocadas por corticosterona, foram abolidas, reforçando a evidência de que o extrato das folhas de *M. nigra* e AS foram efetivos como antidepressivos via inibição do estresse oxidativo e dano do hipocampo³³.

O efeito do suco dos frutos de *M. nigra* foi analisado por Fahimi e Jahromy⁵⁹ na discinesia induzida por levodopa (LID). A administração do suco por 1 semana mostrou que esta adição é útil para impedir a LID.

Turgut et al³¹ estudaram o efeito *M. nigra* no estresse oxidativo e no prejuízo cognitivo do envelhecimento. As respostas comportamentais foram avaliadas através de uma tarefa comportamental para testar aprendizagem e memória hipocampo-dependente, denominado labirinto aquático de Morris. *M. nigra* melhorou significativamente as disfunções de aprendizagem em comparação com o grupo D-galactose demonstrando que tem potencial para melhorar o nível do déficit cognitivo em camundongos e que pode ser útil para suprimir o envelhecimento devido a sua atividade antioxidante, e que outros estudos precisam ser realizados para a compreensão dos mecanismos que proporcionam esse efeito³¹.

Atividade protetora de órgãos

A avaliação da atividade protetora do extrato metanólico das folhas de *M. nigra*, frente aos efeitos prejudiciais induzidos por paracetamol em diferentes tecidos de camundongo foram investigados³⁰. Com a administração do extrato de *M. nigra* foi verificada a supressão do possível efeito genotóxico induzido por paracetamol diminuindo as aberrações cromossômicas meióticas em espermatozoides, anormalidades morfológicas de espermatozoides e danos ao DNA, nas enzimas hepáticas, nos marcadores das funções renais e estresse oxidativo nos tecidos do fígado e rim. Os níveis alterados de atividade da glutathione S transferase, peroxidação lipídica, funções hepáticas e renais foram significativamente revertidas quando *M. nigra* foi administrada. A restauração das distorções histoarquitônicas e a diminuição da superexpressão da proteína p53, conforme determinado por imunohistoquímica nas seções de fígado, rim e testículo reforçaram a atividade protetora do extrato com resposta dose-dependente³⁰.

A atividade gastroprotetora do extrato de metanólico dos frutos de *M. nigra* foi estudada por Nesello et al⁵². Úlcera gástrica aguda foi induzida por etanol acidificado em camundongos nos quais foram previamente administrados doses de 30 a 300 mg/kg do

extrato de *M. nigra*. Carbenoxolona na dose de 100 mg/Kg foi utilizada como controle. O resultado demonstrou que o extrato de *M. nigra* reduziu a úlcera em 64,06% apenas na dose de 300 mg/kg, enquanto que a carbenoxolona obteve efeito redutor da úlcera não sendo especificado o percentual da redução da lesão. Os autores concluíram que o extrato de *M. nigra* apresenta propriedade gastroprotetora⁵².

Mallhi et al²⁴, estudaram a atividade hepatoprotetora do extrato hidrometanólico das folhas de *M. nigra* contra hepatotoxicidade induzida por paracetamol em camundongos. Os níveis das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP) e bilirrubina total foram reduzidos nas doses de 250 e 500 mg/kg por via oral com resultados similares à similarina²⁴. O potencial hepatoprotetor de *M. nigra* também foi confirmado em outro estudo³⁵ com o extrato n-hexânico das folhas da planta em danos hepáticos promovidos pelo paracetamol.

A potencial atividade hepatoprotetora de *M. nigra* também foi estudada por Tag⁵⁸. O estudo foi realizado mediante administração do extrato etanólico das folhas contra o efeito hepatotóxico do medicamento antirreumático metotrexato (MTX) em modelos experimentais in vivo (usando modelos animais) quanto in vitro (Células HepG2 de hepatoma humano). Uma redução acentuada na viabilidade das células HepG2 foi observada após 48 h com IC50 igual a 14,5 µg / mL de administração de *M. nigra*. O tratamento dos animais com *M. nigra* em combinação com MTX mitigou a lesão hepática, causando uma redução significativa nos níveis de AST, ALT, ALP e desidrogenase láctica (LDH) em comparação com o grupo MTX. A arquitetura do fígado revelou aparência mais ou menos normal com o tratamento combinado quando comparado com o tratamento com MTX sozinho. De forma que estudo recomenda a coadministração de *M. nigra* com MTX visto a possibilidade de benefícios terapêuticos contra a hepatotoxicidade promovida por MTX⁵⁸.

Modulação intestinal

O extrato bruto dos frutos de *M. nigra* e suas várias frações foi utilizado para avaliar o efeito como modulador intestinal e explicar o uso medicinal em constipação e diarreia em modelos experimentais in vivo e in vitro¹¹. As atividades procinética, laxante e antidiarreica foram avaliadas em camundongos, enquanto jejuno de coelho e íleo de porquinho-da-índia foram usados para explorar os mecanismos. Nas doses de 30 e 70 mg / kg, v.o. o extrato bruto de MN exibiu efeitos pró-cinéticos e laxantes sensíveis à atropina, semelhantes ao Carbacol, embora em doses mais altas (100, 300 e 500 mg / kg), tenha oferecido proteção contra a diarreia induzida por óleo de rícino. No jejuno de coelho, o extrato bruto e sua fração de clorofórmio inibiram as contrações induzidas por Carbacol. No íleo, as frações aquosa e de acetato de etila exibiram atividade

estimulante juntamente com resposta excitatória.

Os resultados encontrados demonstraram que o extrato bruto de *M. nigra* e suas várias frações possuem atividades procinéticas e laxantes, possivelmente mediada por estimulação de receptores muscarínicos e uma atividade antidiarreica, possivelmente por meio de uma combinação de bloqueio do canal de Ca²⁺ e efeitos anticolinérgicos. O efeito estimulador intestinal do extrato bruto foi concentrado na fração aquosa e de acetato de etila, enquanto inibidor foi verificado nas frações de petróleo e clorofórmio¹¹.

Antiespasmódico

Após a triagem fitoquímica das cascas da raiz de *M. nigra* e o isolamento de 7 compostos, a atividade antiespasmódica ex vivo em músculos lisos ileais e traqueais de ratos foi investigada³⁷. Os três compostos identificados como potenciais novos agentes antiespasmódicos foram a kuwanona U, Albanol B e moracina O. Os dois primeiros demonstraram-se com potência equivalente a papaverina, enquanto a moracina O foi considerada superior à papaverina em ambos os órgãos do músculo liso. Assim, este último composto foi identificado como uma nova molécula líder para posterior desenvolvimento de fármacos espasmolíticos³⁷.

Efeito cronotrópico negativo

Um estudo realizado por Malik et al⁶⁰ avaliou a atividade cardiovascular do extrato metanólico aquoso das frutas de *M. nigra* em coração de sapo. O resultado observado foi de uma diminuição significativa dependente da dose na frequência cardíaca. A redução percentual máxima no coração foi na dose de 1000mg / mL quando comparada ao controle. No entanto, não houve efeito significativo na contratilidade cardíaca. Os autores inferiram que o efeito observado pode ter sido decorrente da presença dos compostos já identificados em extratos das frutas de *M. nigra* como saponinas, alcaloides, compostos fenólicos, glicosídeos e flavonoides, supondo, inclusive que o extrato poderia ter compostos semelhantes à ivabradina e a zatebradina, medicamentos conhecidos por inibir a corrente do marcapasso do nó sinusal sem efeito direto sobre a contração cardíaca. De forma que sinalizam a necessidade de mais estudos para o isolamento e a identificação do composto responsável por essa atividade bem como o seu mecanismo de ação⁶⁰.

Redução da parasitemia na Doença de Chagas

A atividade de *M. nigra* foi avaliada através de um composto fitoterápico na forma de tintura das folhas a 20% para verificar sua ação no nível da parasitemia na fase aguda da doença de Chagas bem como seus efeitos sobre o dano oxidativo na fase crônica da infecção⁵¹. Os grupos de animais utilizados para estudos foram infectados com formas tripomastigotas sanguíneas de *Tripanossoma cruzi* QM2. Os resultados demonstraram

uma redução na parasitemia dos grupos tratados quando comparados aos controles, especialmente nos grupos que receberam 25 µL da tintura. Porém, na fase crônica, a dosagem de 50 µL apresentou uma melhor atividade em algumas defesas antioxidantes e minimizou o processo inflamatório do tecido. Dessa forma os pesquisadores verificaram uma importante ação da tintura de *M. nigra* na progressão da Doença de Chagas que precisa ser mais estudada⁵¹.

Inibidor da tirosinase

A inibição da tirosinase, enzima responsável pela melanogênese (hiperpigmentação da pele), foi estudada por De Freitas et al²⁹. O extrato etanólico das folhas de *M. nigra* foram utilizadas para avaliação e como controle positivo foi utilizado o ácido kójico, um agente natural do fungo *Aspergillus oryzae*. O perfil de inibição dos extratos e os valores de IC₅₀ foram determinados pela construção de curvas de dose-resposta. O ácido kójico apresentou atividade inibitória da tirosinase de 99,41% ± 0,78 e *M. nigra* foi capaz de inibir a enzima tirosinase em um valor superior a 90% até concentração de 15,625 µg / mL para todos os lotes analisados semelhante ao ácido kójico²⁹.

Xiao et al³⁹ verificou que os compostos fenólicos isolados do extrato etanólico dos galhos de *M. nigra*, principalmente sanggenon M, calcomoracina e sanggenon O exibiram efeitos inibidores significativos com IC₅₀ variando de 0,17 ± 0,01 µM a 13,06 ± 0,88 µM contra a tirosinase de cogumelo em experimento in vitro, no qual o ácido kójico foi utilizado como controle positivo.

Antiobesidade

Um estudo realizado por Fan et al⁶¹ explorou os efeitos do pó das folhas da amoreira na deposição de gordura, bem como os seus mecanismos em um experimento com animais. A suplementação com folhas de *M. nigra* reduziu significativamente os triglicerídeos séricos e concentrações de colesterol e aumentaram a proporção HDL-c e diminuiu o LDL-c, enquanto a glicose sérica e os ácidos graxos livres permaneceram inalterados. Essa dieta resultou em uma redução significativa no tamanho dos adipócitos e na espessura da gordura. Observou-se também que a lipase hormônio sensível (HSL) na gordura teve seus níveis significativamente aumentados e a sintase de ácidos graxos (FAS) diminuída. A regulação pela suplementação das folhas de *M. nigra* elevou a leptina e a adiponectina circulantes sem influenciar a insulina e os glicocorticóides séricos. Além disso, o receptor de leptina superior (Leptina-R) e o transdutor de sinal fosforilado e ativador da transcrição 3 (p-STAT3) foram detectados em porcos suplementados com folhas de *M. nigra*, sugerindo uma indução na sinalização do aumento de leptina na gordura subcutânea⁶¹.

Toxicidade

O amplo uso de plantas medicinais não é isento

de toxicidade, bem como de efeitos colaterais e adversos. Dentre estes, a hepatotoxicidade é o problema mais comum. Dessa forma, o desenvolvimento de estudos sobre a utilização das plantas medicinais com doses e formas de preparação seguras se faz necessário a fim de garantir os benefícios com o mínimo de riscos possíveis^{15,7}.

Chen et al⁴⁰ avaliou mudanças no peso de camundongos e a citotoxicidade do extrato bruto dos frutos de *M. nigra* in vivo e in vitro respectivamente. Para comparação foi realizada a administração de 1,5 mg/kg de dexametasona em camundongos. O efeito foi a perda de peso gradual após a administração. No entanto, nenhuma diferença significativa de peso foi detectada entre o grupo controle e o grupo tratado com o extrato na dose de 5g/kg. Quando administrada em células RAW 264 in vitro nenhum nível de citotoxicidade foi verificada.

O perfil toxicológico do extrato etanólico das folhas de *M. nigra* foi avaliado por Figueredo et al¹⁵ in vivo. Os parâmetros determinados para a análise da toxicidade foram: mudanças comportamentais, teste de reconhecimento, avaliação do tecido renal e hepático, parâmetros bioquímicos e hematológicos. O extrato foi administrado em ratos machos e fêmeas por via oral em doses aguda e subaguda. No estudo considerado agudo, uma única dose de 2000 mg / kg foi administrada o qual não causou mortalidade ou qualquer tipo de alteração comportamental e mudanças de peso corporal. No subagudo, o extrato foi administrado em doses de 500, 750 e 1000 mg / kg por 28 dias. O resultado demonstrou uma diminuição da AST em machos (750 e 1000 mg / kg) e fêmeas (1000 mg/kg), resultando em nenhum sinal de hepatotoxicidade e sim algum efeito hepatoprotetor. As doses de 750 e 1000 mg/kg em fêmeas demonstraram uma redução dos níveis de colesterol. De forma que análise feita nesse estudo não detectou nenhum sinal de toxicidade do extrato quando administrado oralmente¹⁵.

Um ensaio toxicológico pré-clínico para analisar a toxicidade do chá das folhas de *M. nigra* foi realizado com a administração do chá (decocto) das folhas secas, via oral em ratos durante 30 dias⁶. O resultado do experimento considerou o chá como de baixa toxicidade, por não ter produzido mortes nem sinais de toxicidade nos animais.

Conclusão

Este estudo objetivou investigar a composição fitoquímica e as propriedades medicinais da planta *Morus nigra* L. descritas na literatura científica. Identificou-se que as folhas, frutos, cascas de raízes, dos caules e dos galhos de *M. nigra* apresentaram propriedades farmacológicas promissoras nos estudos selecionados para essa pesquisa. A composição fitoquímica de *M. nigra* é rica e diversa, principalmente, em compostos fenólicos sendo o principal argumento que sustenta a diversidade das suas propriedades

medicinais que tem como base sua potente atividade antioxidante evidenciada pelos variados testes de eliminação de radicais livres.

Os estudos incluídos nessa revisão trataram-se de triagem fitoquímica, ensaios *in vitro* e em modelos animais que corroboram as atividades farmacológicas e não são, segundo os critérios científicos válidos atualmente, considerados evidências científicas relevantes para o uso clínico, embora o uso tradicional demonstre justamente o contrário. Foi encontrado apenas um ensaio clínico, assim sendo faz-se necessário que mais ensaios clínicos sejam realizados para que hajam evidências acerca do uso de *M. nigra* em humanos de forma segura e eficaz.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuições dos autores: 1 Realizou a concepção, delineamento, análise e interpretação dos dados; redação do artigo e revisão crítica; aprovação da versão a ser publicada. 2 Realizou delineamento, análise e interpretação dos dados e revisão crítica.

Agradecimentos: À professora Mara Zélia de Almeida (*in memoriam*) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia pelo incentivo na execução deste estudo através do ensino e da pesquisa de etnobotânica, plantas medicinais, fitoterapia e práticas integrativas e complementares no contexto da atenção básica em saúde.

Referências

1. WHO, 2002. Traditional Medicine Strategy 2002–2005. World Health Organization, Geneva. Suíça. Disponível em: <https://www.paho.org/>. Acesso em: março 2021.
2. Brasil. 2006a. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: fevereiro 2019.
3. Brasil. 2006b. Política Nacional de plantas medicinais e fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília, Brasil. – (Série B. Textos Básicos de Saúde). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: fevereiro 2019.
4. da Silva NCB, Regis ACD, Esquibel MA, Santos JES and Almeida MZ. Uso de plantas medicinais na comunidade quilombola da Barra II – Bahia, Brasil. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y aromáticas[Internet].2012;11(5):435-453.
5. Brasil. 2017. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.210 p. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Rename/Rename-2017-Agosto2017.pdf.
6. Oliveira ACB, Oliveira AP, Guimarães AL, Oliveira RA, Silva FS, Reis SAGB, Ribeiro LAA, and Almeida JRGS. Avaliação toxicológica pré-clínica do chá das folhas de *Morus nigra* L. (Moraceae). Rev. Bras. Pl. Med [Internet]. 2013;15(2):244-249. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000200012>
7. Rodrigues EL, MarcelinoG, Silva GT, Figueiredo OS, Garcez WS, Corsino J, Guimarães RCA and Freitas KC. Nutraceutical and Medicinal Potential of the *Morus* Species in Metabolic Dysfunctions. Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2019;20:301. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20020301>
8. Corrêa MP. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1926-1978. Ministério da Agricultura, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal,1984.
9. Souza GR, Silva JC, de Oliveira Júnior RG, Saraiva SRGL, Guimarães AL, de Oliveira AP and Almeida JRGS. Atividade antinociceptiva do extrato etanólico das folhas de *Morus nigra* L. (Moraceae). Rev Ciênc Farm Básica Apl [Internet]. 2015;36(1):137-142.
10. Guizzo PL, Bredda TCC, Scarpa MVC and Navarro FF. Controle de qualidade e triagem fitoquímica da droga vegetal das folhas de *Morus nigra* L (Moraceae). Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada[Internet]. 2015;36(2):259-265.
11. Akhlaq A, Mehmood MH, Rehman A, Ashraf Z, Syed S, Bawany AS, Gilani A, Ilyas M and Siddiqui BS. The Prokinetic, Laxative, and Antidiarrheal Effects of *Morus nigra*: Possible Muscarinic, Ca²⁺ Channel Blocking, and Antimuscarinic Mechanisms. Phytother. Res[Internet]. 2016;30:1362–1376. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.5641>
12. Mazimba O, Majinda RRT and Motlhanka D. Antioxidant and antibacterial constituents from *Morus Nigra*. African Journal of Pharmacy and Pharmacology . [Internet] 2011;5(6): 751-754.

13. Iqbal S, Younas U, Sirajuddin, Chan KW, Sarfraz RA and Uddin MK. Proximate Composition and Antioxidant Potential of Leaves from Three Varieties of Mulberry (*Morus* sp.): A Comparative Study. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2012;13:6651-6664. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms13066651>
14. Jiang Y, Dai M, Nie W, Yang X and Zeng X. Effects of the ethanol extract of black mulberry (*Morus nigra* L.) fruit on experimental atherosclerosis in rats. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2017;200:228-235. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.037>
15. Figueredo KC, Guex CG, Reginato FZ, da Silva ARH, Cassanego GB, Lhamas CL, Boligon AA, Lopes GH and Bauermann LF. Safety assessment of *Morus nigra* L. leaves: Acute and subacute oral toxicity studies in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2018; 224:290–296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.013>
16. Farmacopeia Brasileira. 1.ed. 1175 p. Rio de Janeiro. 1926. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/261726/1_edicao.pdf/fef00ec7-a9b3-4fdd-a42d-60f0573b433b. Acesso em julho 2018.
17. Uphof JCT. Dictionary of Economic Plants. New York: Verlag; 1968.
18. Morgan R. Enciclopédia das ervas e plantas medicinais. São Paulo: Hemus; 1979.
19. Cruz GL. Dicionário de plantas úteis do Brasil. Rio de Janeiro: Bertrand; 1993.
20. Padilha MM, Vilela FC, da Silva MJD, dos Santos MH, da Silva GA and Paiva AG. Antinociceptive effect of *Morus nigra* leaves in mice. *J med Food* . [Internet] 2009;12(6): 1381-1385. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0012>
21. Imran M, Khan H, Shah M, Khan R and Khan F. Chemical composition and antioxidant activity of certain *Morus* species. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* [Internet]. 2010;11(12):973-980. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1000173>
22. Chen H, Pu J, Liu D, Yu W, Shao Y, Yang G, Xiang Z and He N. Anti-Inflammatory and Antinociceptive Properties of Flavonoids from the Fruits of Black Mulberry (*Morus nigra* L.). *PLoS ONE* [Internet]. 2016; 11(4): e0153080. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153080>
23. Yazdankhah S, Hojjati M and Azizi MH. The Antidiabetic Potential of Black Mulberry Extract-Enriched Pasta through Inhibition of Enzymes and Glycemic. *Plant Foods for Human Nutrition* [Internet]. 2019; 74: 149 – 155. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-018-0711-0>
24. Mallhi TH, Qadir MI, Khan YH and Ali M. Hepatoprotective activity of aqueous methanolic extract of *Morus nigra* against paracetamol-induced hepatotoxicity in mice. *Bangladesh J Pharmacol* [Internet]. 2014; 9: 60 - 66. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjp.v9i1.17337>
25. Iqbal K, Iqbal J, Umair M, Farooq U, Iqbal MM, Qamar S and Bashir M. Anti-leishmanial and cytotoxic activities of extracts from three Pakistani plants. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* [Internet]. Outubro 2016; 15(10): 2113 - 2119. DOI: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i10.9>
26. Dalmagro AP, Camargo A and Zeni ALB. *Morus nigra* and its major phenolic, syringic acid, have antidepressant-like and neuroprotective effects in mice. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2017;32:1963–1973. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0089-y>
27. Abouzed TK, Sadek KM, Ghazy EW, Abdo W, Kassab MA, Hago S, Abdel-Wahab S, Mahrous EA, Abdel-Sattar E and Assar DH. Black mulberry fruit extract alleviates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats: targeting TNF- α inflammatory pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [Internet]. 2020; 72: 1615 - 1628. DOI: <https://doi.org/10.1111/jph.13338>
28. Turan I, Demir S, Kilinc K, Burnaz NA, Yaman SO, Akbulut K, Mentese A, Aliyazicioglu Y and Deger O. Antiproliferative and apoptotic effect of *Morus nigra* extract on human prostate cancer cells. *Saudi Pharmaceutical Journal* [Internet]. 2017;25:241–248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.06.002>
29. De Freitas MM, Fontes PR, Souza PM, Fagg CW, Guerra ENS, Nóbrega YKM, Silveira D, Bazzo YF, Simeoni LA, de Mello MH and Magalhães PO. Extracts of *Morus nigra* L. Leaves Standardized in Chlorogenic Acid, Rutin and Isoquercitrin: Tyrosinase Inhibition and Cytotoxicity. *PLoS ONE* [Internet]. 2016; 11(9): e0163130. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163130>
30. Diab KA, Fahmy MA, Hassan EM, Hassan ZM, Omara EA and Abdel-Samie NS. Inhibitory activity of black mulberry (*Morus nigra*) extract against testicular, liver and kidney toxicity induced by paracetamol in mice. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020;47(3):1733-1749. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05265-1>

31. Turgut NH, Mert DG, Egilmez HR, Arslanbas E, Tepe B, Gungor H, Yilmaz and Tuncel NB. Effect of black mulberry (*Morus nigra*) extract treatment on cognitive impairment and oxidative stress status of D-galactose-induced aging mice, *Pharmaceutical Biology* [Internet]. 2016;54(6):1052-1064, DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1101476>
32. Zeni ALB, Moreira TD, Dalmagro AP, Camargo A, Bini LA, Simionatto EL and Scharf DR. Evaluation of phenolic compounds and lipid-lowering effect of *Morus nigra* leaves extract. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* [Internet]. 2017;89(4):2805-2815. DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160660>
33. Dalmagro AP, Camargo A, Pedron NB, Garcia SAM and Zeni ALB. *Morus nigra* leaves extract revokes the depressive-like behavior, oxidative stress, and hippocampal damage induced by corticosterone: a pivotal role of the phenolic syringic acid. *Behavioural Pharmacology* [Internet]. 2020;31:397–406. DOI: <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000549>.
34. Padilha MM, Vilela FC, Rocha CQ, Dias MJ, Soncini R, dos Santos M, da Silva GQ and Paiva AG. Antiinflammatory Properties of *Morus nigra* Leaves. *Phytother. Res* [Internet]. 2010;24:1496–1500. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.3134>
35. Mallhi TH, Qadir MI and Khan YH. Determination of phytoconstituents of n-hexane extract of leaves of *Morus nigra* and evaluation of their effects on biochemical and histopathological parameters in paracetamol intoxicated mice liver. *Braz. J. Pharm. Sci* [Internet]. 2018; 54(3):e18101. DOI: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000318101>
36. Wang L, Yang Y, Liu C and Chen R. Three new compounds from *Morus nigra* L. *Journal of Asian Natural Products Research* [Internet]. 2010;12(6):431–437. DOI: <https://doi.org/10.1080/10286020.2010.489824>
37. Zoofishan Z, Hohmann J and Hunyadi A. Phenolic antioxidants of *Morus nigra* roots, and antitumor potential of morusin. *Phytochemistry Reviews* [Internet]. 2018;17:1031–1045. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9565-1>
38. Mascarello A, Menegatti ACO, Calcaterra A, Martins PGA, Chiaradia-Delatorre LD, D'Áquarica I, Ferrari F, Pau V, Sanna A, De Logu A, Botta M, Botta B, Terenzi H and Mori M. Naturally occurring Diels-Alder-type adducts from *Morus nigra* as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase B. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. 2018;144:277-288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.087>
39. Xiao Hu, Mei-Hua Yu, Gui-Rui Yan, He-Yao Wang, Ai-Jun Hou and Chun Lei. Isoprenylated phenolic compounds with tyrosinase inhibition from *Morus nigra*. *Journal of Asian Natural Products Research* [Internet]. 2017; DOI: <https://doi.org/10.1080/10286020.2017.1350653>
40. Chen H, Yu W, Chen G, Meng S, Xiang Z and He N. Antinociceptive and Antibacterial Properties of Anthocyanins and Flavonols from Fruits of Black and Non-Black Mulberries. *Molecules* [Internet]. 2018; 23(4). DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23010004>
41. Ștefănuț MN, Căta A, Pop R, Tănăsie C, Boc D, Ienascu I and Ordodi V. Anti-hyperglycemic Effect of Bilberry, Blackberry and Mulberry Ultrasonic Extracts on Diabetic Rats. *Plant Foods Hum Nutr* [Internet]. 2013;68:378-384 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-013-0380-y>
42. El-Mawala AMAA, Mohamed KM and Mostafa AM. Induction of Biologically Active Flavonoids in Cell Cultures of *Morus nigra* and Testing their Hypoglycemic Efficacy. *Sci Pharm* [Internet]. 2011; 79: 951 – 961. DOI: <https://doi.org/10.3797/scipharm.1101-15>
43. Xu L, Yu M, Huang C, Niu L, Wang Y, Wu C, Yang P and Hu X. Isoprenylated flavonoids from *Morus nigra* and their PPAR γ agonistic activities. *Fitoterapia* [Internet]. 2018;127:109–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.02.004>
44. Júnior IIS, Barbosa HM, Carvalho DCR, Barros RA, Albuquerque FP, da Silva DHA, Souza GR, Souza NAC, Rolim LA, Silva FMM, Duarte GIBP, Almeida JRGS, Júnior FMO, Gomes DA and Lira EC. Brazilian *Morus nigra* Attenuated Hyperglycemia, Dyslipidemia, and Prooxidant Status in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *The Scientific World Journal* [Internet]. 2017; 2017: 5275813. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5275813>
45. Sánchez-Salcedo EM, Mena P, García-Viguera C, Martínez JJ and Hernández F. Phytochemical evaluation of white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry fruits, a starting point for the assessment of their beneficial properties. *J. Funct. Foods* [Internet]. 2015;12:399–408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.12.010>
46. Sánchez-Salcedo EM, Amorós A, Hernández F and Martínez JJ. Physicochemical Properties of White (*Morus alba*) and Black (*Morus nigra*) Mulberry Leaves, a New Food Supplement. *Journal of Food and Nutrition Research* [Internet]. 2017;5(4):253-261. DOI: <https://doi.org/10.12691/jfnr-5-4-7>

47. Ercisli S, Tosun M, Duralija B, Voca S, Sengul M and Turan M. Phytochemical Content of Some Black (Morus nigra L.) and Purple (Morus rubra L.) Mulberry Genotypes. Food Technol. Biotechnol [Internet]. 2010;48(1):102–106. ISSN 1330-9862.
48. Minhas MA, Begum A, Hamid S, Babar M, Ilyas R, Ali S, Latif F and Andleeb S. Evaluation of Antibiotic and Antioxidant Activity of Morus nigra (Black Mulberry) Extracts Against Soil Borne, Food Borne and Clinical Human Pathogens. J. Zool[Internet].2016;48(5):1381-1388.
49. Lúcio KP, Rabelo ACS, Araújo CM, Brandão GC, de Souza GHB, da Silva RG, Calsavara AJC and Costa DC. Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Black Mulberry (Morus nigra L.) in a Model of LPS-Induced Sepsis. Oxidative Medicine and Cellular Longevity [Internet]. 2018;2018:5048031. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/5048031>
50. Souza, GRS, Oliveira-Junior RG, Diniz TC, Branco A, Lima-Saraiva SRG, Guimarães AL, Oliveira, AP, Pacheco AGM, Silva MG, Moraes-Filho MO, Costa MP, Pessoa CÔ and Almeida JRGS. Assessment of the antibacterial, cytotoxic and antioxidant activities of Morus nigra L. (Moraceae). Braz. J. Biol [Internet]. 2018;78(2):248-254. DOI: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.05316>
51. Montenote MC, Wajsman VZ, Konno YT, Ferreira PC, Silva RGM, Therezo ALS, Silva LP and Martins LPA. Antioxidant effect of Morus nigra on Chagas disease progression. Rev Inst Med Trop [Internet]. 2017;59:e73. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201759073>
52. Nesello LAN, Beleza MLML, Mariot M, Mariano LNB, de Souza P, Campos A, Cechinel-Filho V, Andrade SF and da Silva LM. Gastroprotective Value of Berries: Evidences from Methanolic Extracts of Morus nigra and Rubus niveus Fruits. Gastroenterology Research and Practice [Internet]. 2017;2107:7089697. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7089697>.
53. Ahangarpour A, Ghanbari H, Hashemitabar M and Moghaddam HF. Effects of Morus Nigra Leaves Extract on Insulin Secretion from Isolated Islets of Langerhans in Male Mouse. Indian J Physiol Pharmacol [Internet]. 2016;60(4):386-391.
54. Shahani S, Salehi M, Khoshsirat N and Akbari J. Evaluation of the effect of mouthwash containing black mulberry (Morus nigra L.) fruit juice for treatment of gingivitis. Research Journal of Pharmacognosy [Internet]. 2017;4(Supplement):35.
55. Shukla RK, Painuly D, Shukla A, Kumar V, Singh J, Porval A and Vats S. Physical evaluation, proximate analysis and antimicrobial activity of Morus nigra seeds. Int J Pharm Pharm Sci [Internet]. 2015;7(1):191-197. ISSN- 0975-1491
56. Liu Y, Yan J, Ji Y, Nie W and Jiang Y. Black mulberry ethanol extract attenuates atherosclerosis-related inflammatory factors and downregulates PPAR γ and CD36 genes in experimental atherosclerotic rats. Food Funct [Internet]. 2020;11:2997. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo02736j>
57. Qadir MI, Ali M and Ibrahim Z. Anticancer activity of Morus nigra leaves extract. Bangladesh J Pharmacol [Internet]. 2014;9:496-497. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjpp.v9i4.19783>
58. Tag HM. Hepatoprotective effect of mulberry (Morus nigra) leaves extract against methotrexate induced hepatotoxicity in male albino rat. BMC Complementary and Alternative Medicine [Internet]. 2015;15:252. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0744-y>
59. Fahimi Z and Jahromy MH. Effects of blackberry (Morus nigra) fruit juice on levodopa-induced dyskinesia in a mice model of Parkinson's disease. J Exp Pharmacol [Internet]. 2018;4(10):29-35. DOI: <https://doi.org/10.2147/JEP.S161782>
60. Malik MNH, Alamgeer, Salma U, Qayyum A and Samreen S. Phytochemical Analysis and Cardiac Depressant Activity of Aqueous Methanolic Extract of Morus nigra L. Fruit. Journal of Applied Pharmaceutical Science[Internet]. 2012;2(12):039-041. DOI: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.21207>
61. Fan L, Peng Y, Wu D, Hu J, Shi X, Yang G and Li X. Dietary supplementation of Morus nigra L. leaves decrease fat mass partially through elevating leptin-stimulated lipolysis in pig model. Journal of Ethnopharmacology [Internet]. 2020;249:112416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112416>