

UNIVERSIDADE TIRADENTES

Brenda Sabrina Nunes

Eva Letícia Vidal Pinheiro

**POTENCIAL FARMACOLÓGICO E CITOTÓXICO DO EXTRATO DA
Genipa americana L.**

ARACAJU- SE

2020

Brenda Sabrina Nunes

Eva Letícia Vidal Pinheiro

**POTENCIAL FARMACOLÓGICO E CITOTÓXICO DO EXTRATO DA
Genipa americana L.**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao curso de Farmácia da
Universidade Tiradentes – UNIT, como
pré-requisito para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia. ORIENTADOR:
Prof. Dr. Marcelo da Silva Nery

ARACAJU- SE

2020

POTENCIAL FARMACOLÓGICO E CITOTÓXICO DO EXTRATO DA *Genipa americana* L.

Brenda Sabrina Nunes¹

Eva Letícia Vidal Pinheiro²

Marcelo da Silva Nery³

RESUMO

Genipa americana L., nome científico do jenipapo pertencente à família Rubiaceae, é uma espécie amplamente distribuída na América Central e na América do Sul. No Brasil, o uso medicinal é tradicionalmente atribuídos a essa espécie como tratamento de tosse, anemia, contusões, luxações. A *Genipa americana* L. tem destaque pelo potencial farmacológico dos seus compostos bioativos que são encontrados nesta planta. Por esse motivo, este estudo tem como objetivo abordar estudos experimentais disponíveis na literatura, relacionados à potenciais atividades farmacológicas, bem como a avaliação citotóxica para verificar a segurança para uso a partir do seu extrato. Através de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo documental foi utilizada as bases de dados PubMed e Scielo. Os critérios de inclusão foram: publicações relevantes que abordassem o tema, período da publicação (2010 e 2020), idiomas em inglês e português, bem como o livre acesso do estudo na íntegra. Os estudos demonstraram que a *Genipa americana* L. apresenta diversos compostos bioativos, como compostos fenólicos e iridóides, estudos experimentais feitos a partir da análise do extrato de variadas partes da fruta demonstraram atividade larvicida, antiparasitária, antibacteriano e antioxidante, quanto à sua citotoxicidade foram demonstradas baixa ou nenhuma ação citotóxica. A *Genipa americana*, possui uma diversidade de compostos bioativos, e isto a torna uma espécie de interesse para a indústria farmacêutica, entretanto, é necessário que sejam produzidos mais estudos experimentais.

Palavras-chave: *Genipa americana* L., Genipina, Geniposideo, Iridoide, citotoxicidade.

ABSTRACT

Genipa americana L., scientific name of genipap belonging to the Rubiaceae family, it's a species largely distributed in Central America and South America. In Brazil, medicinal use is traditionally attributed to this species as a treatment for cough, anemia, bruises and luxations. *Genipa americana* L. stands out for the pharmacological potential of its bioactive compounds that are found in this plant. For this reason, this study aims to address experimental studies available in the literature, related to pharmaceutical activities, as well as a cytotoxic evaluation to verify the safety for use from the extract. Through a descriptive bibliographic review of documentary character, the PubMed and Scielo databases were used. The inclusion criteria were: relevant publications that address to the topic, period of publication (2010 and 2020), languages in English and Portuguese, as well as free access to the study in full. Studies have shown that *Genipa americana* L. offers several bioactive compounds, such as phenolic and iridoid compounds, experimental studies made from the analysis of the extract of various parts of the fruit have shown larvicide, antiparasitic, antibacterial and antioxidant activities, in respect of their cytotoxicity have been shown to have little or no cytotoxic action. The *Genipa americana*, has a diversity of bioactive compounds, and this makes it a species of interesting for the pharmaceutical industry, however, it is necessary that more experimental studies must be produced.

Keywords: *Genipa americana* L., Genipin, Geniposide, Iridoid, Cytotoxicity.

1. INTRODUÇÃO

Genipa americana L., pertencente à família Rubiaceae, é uma espécie amplamente distribuída na América Central e na América do Sul, incluindo o bioma Cerrado. Produz um fruto comestível conhecido popularmente como genipapo ou jenipapo (ONO., et al. 2007). O jenipapo verde é usado desde os tempos antigos por povos indígenas para pintura corporal, a coloração verde do fruto do jenipapo é devido a um iridoide chamado genipina. (NÁTHIA-NEVES, et al. 2017).

No Brasil, vários usos medicinais são tradicionalmente atribuídos a essa espécie. A decocção de folhas tem sido usada como terapia antidiarreica e anti-sifilítica, enquanto a preparação de folhas maceradas é utilizada para o tratamento de febre. Com base em pesquisas etnobotânicas, o uso tradicional desta espécie é para o tratamento de tosse, anemia, contusões, luxações; como depurativa e associada a crenças populares (CORRÊA, 1984. SOUZA et al., 2013; BARBOSA, 2018).

Foram identificados e isolados cinco flavonoides ainda não descritos na literatura encontrado nas folhas de *Genipa americana* L. Em estudos recentes demonstraram que a polpa deste fruto e sementes possui fitoesteróis como campesterol, estigmasterol e β -sitosterol (SILVA, et al., 2018; COSTA, et al., 2010).

Bailão., et al (2015) elucidou informações sobre a *Genipa americana* L. e destaca o potencial farmacológico dos compostos funcionais encontrado neste fruto, a maioria dos estudos fitoquímicos e farmacológicos relatados da *Genipa americana* L. foram realizados com seus frutos. (SOUZA, et al., 2018; SILVA, et al., 2018).

Alguns estudos experimentais mostraram a capacidade adulticida dos extratos de sementes da *Genipa americana* L. frente a mosquitos *Aedes aegypti*, enquanto extratos de polissacarídeos obtidos das folhas foram testados em formas do *Trypanosoma cruzi*, o extrato da *Genipa americana* L. promoveu inibição de linhas celulares de câncer, e não apresentou citotoxicidade em células do tipo trofoblásticas (BARBOSA et al., 2014; SOUZA et al., 2018; NERI-NUMA, et al., 2020; CONCEIÇÃO et al., (2011). As pesquisas farmacológicas e citotóxicas de compostos obtidos a partir do extrato de *Genipa americana* L. são indispensáveis para compreensão dos riscos associados ao seu uso, considerando a sua potencial aplicação em humanos.

Desse modo, este trabalho busca abordar estudos experimentais disponíveis na literatura, relacionados as potenciais atividades farmacológicas, bem como a sua avaliação citotóxica.

2. METODOLOGIA

O presente estudo constitui uma revisão integrativa da literatura, de caráter analítico a respeito dos dados relacionados ao tema em questão relativos ao Potencial Farmacológico e Citotóxico do Extrato da *Genipa americana* L.

A partir da identificação da situação-problema, objeto deste trabalho, sua execução foi estruturada em 6 etapas:

- Elaboração da pergunta norteadora como hipótese primária;
- Seleção de descritores que seriam utilizados na chave de busca;
- Elaboração da chave de busca e os respectivos operadores booleanos
- Busca nas bases de dados disponíveis;
- Seleção primária da amostra, após definição dos critérios de inclusão, respaldadas pela Leitura dos Resumos; e
- Leitura completa e análise dos resultados dispostos nos artigos selecionados, identificando similaridades e eventuais conflitos.

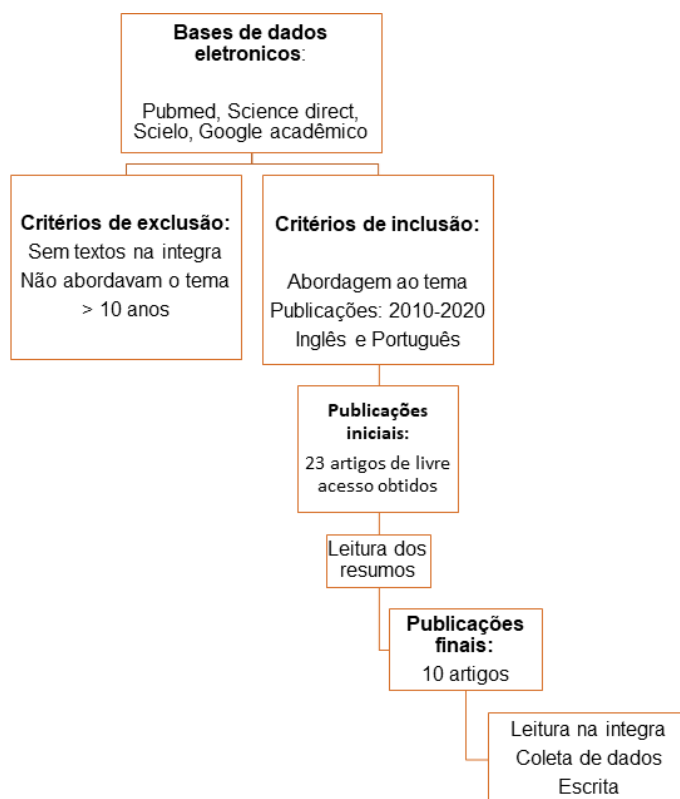
A questão norteadora deste estudo é: “Será que a *Genipa americana* L. possui potencial farmacológico e citotóxico?; Será que os iridóides da *Genipa americana* L. são compostos bioativos?”. A partir da elaboração das perguntas norteadoras prosseguiu-se com a pesquisa. As bases de dados utilizadas na pesquisa foram: A *US National Library of Medicine* (PubMed) e A *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

A busca dos artigos foi realizada com base na estratégia Paciente, Intervenção, Comparação e Outcome (desfecho), reconhecida pela abreviatura PICO (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007), na qual foram utilizados os seguintes descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH) de maneira combinada como chave de busca: ((((((genipin) OR geniposide) OR iridoid) OR geniposidic)) OR (((((toxicity) OR toxic) OR bioactive) OR activity) OR cytotoxicity) OR toxicological)) AND (((((genipa) and americana) OR jenipapo) OR genipap) OR Genipapo), na qual 28 artigos foram obtidos.

A partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restringiu-se à 23 artigos de livre acesso. Os critérios de inclusão aplicados para a seleção dos artigos foram: artigos científicos completos, disponíveis em inglês ou português, publicados no período

de 2010-2020 e que tratassem sobre a temática. Foram excluídos os trabalhos duplicados ou que se afastaram do tema central definido pelo escopo deste trabalho. A amostra final resultou em um quantitativo de 10 artigos, a partir disso constatou-se uma variação de tempo dos artigos incluídos na pesquisa entre 2010 a 2020. A quantidade restrita de publicações nos últimos 10 anos permitiu a extensão da busca de anos, esta estratégia permitiu um direcionamento ainda maior e plenamente aderente ao tema proposto com a utilização de artigos complementares com publicações maior que 10 anos. Além de artigos científicos foram utilizados, dissertações e teses. Artigos complementares foram utilizados sendo a data de publicação maior que 10 anos. **(figura 1).**

Figura 1: Fluxograma representando a seleção dos artigos incluídos na revisão.



3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise dos artigos foi realizada a partir da leitura do resumo, excluindo-se uma parcela das publicações e posteriormente, leitura integral do texto, onde foi selecionada a quantidade de **10** publicações obtidos com a chave de busca para

utilização na presente revisão de literatura. Os artigos foram classificados de acordo com as categorias e com o tipo de abordagem, ano de publicação e periódico em que foi publicado. **(Quadro 1).**

No presente trabalho foram considerados, ainda, outras obras citadas nos artigos selecionados, bem como alguns artigos clássicos na área de estudo, visando um melhor detalhamento e didatismo no presente trabalho.

Esta pesquisa não teve envolvimento direto ou indireto com seres humanos, sendo assim realizada apenas com materiais bibliográficos não sendo necessário ser submetida ao Comitê de Ética para o cumprimento das normas institucionais de acordo com a resolução n. 466 de 12 de dezembro de 2012.

Quadro 1: Descrição dos artigos selecionados

Autor(es) e ano	Fonte	Título do Trabalho	Objetivo Geral	Resultados
Aline Oliveira da Conceição, Maria Helena Rossi, Fernando Faustino de Oliveira, Larissa Takser e Julie Lafond., 2011	Journal of medicinal food	Extrato de fruto de <i>Genipa americana</i> (Rubiaceae) afeta as vias celulares das proteínas quinase ativadas por mitógeno em células BeWo derivadas de trofoblasto humano: implicações para o desenvolvimento placentário.	Verificar o efeito do extrato etanólico dos frutos de <i>G. americana</i> sobre o mecanismo de proliferação e diferenciação de células do tipo trofoblasto.	o efeito do extrato etanólico do fruto de <i>Genipa americana</i> L. não causou citotoxicidade ou qualquer interferência na diferenciação celular. Contudo, um estado antiproliferativo significativo relacionado à inibição e reativação das células testadas foi observado. Esses resultados sugerem que o extrato etanólico de <i>Genipa americana</i> L. pode afetar a regulação das células placentárias.

<p>Racquel Oliveira da Silva Souza, Paloma Leão Sousa, Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes, Tiago Lima Sampaio, Louise Donadello Tessarolo, Francisca Crislandia Oliveira Silva, Maria Gonçalves Pereira e Alice Maria Costa Martins., 2018</p>	<p>Journal of Ethnopharmacology</p>	<p>Atividade tripanocida do extrato de polissacarídeo de folhas de <i>Genipa americana</i> L.</p>	<p>Avaliar o efeito do extrato de polissacarídeo obtido das folhas de <i>Genipa americana</i> L contra as formas epimastigota, tripomastigota e amastigota de <i>Trypanosoma cruzi</i></p>	<p>O extrato apresentou atividade significativa contra todas as formas, sugerindo morte celular por necrose com envolvimento de espécies reativas de oxigênio.</p>
<p>Iramaia Angelica Neri-Numa, Adriana DellaTorre, Vivian Boesso Oriani, Gilberto Carlos Franch Jr. Célio Fernando Figueiredo Angolini, Miriam Dupas Hubinger, Ana Lucia Tasca Gois Ruiz, Glaucia Maria Pastore.,2020</p>	<p>Food Research International</p>	<p>Abordagem de bioatividade in vitro do extrato de frutos verde de jenipapo verde (<i>Genipa americana</i> L., Rubiaceae) e sua micropartícula lipídica sólida</p>	<p>Investigar a capacidade genotóxica do extrato do jenipapo verde e de micropartículas lipídicas sólidas contendo o extrato do jenipapo verde, usando ensaios <i>in vitro</i>.</p>	<p>O extrato de jenipapo verde foi capaz de promover danos ao DNA nas células de ovário de hamster chinês, sugerindo um efeito genotóxico, no entanto, as micropartículas sólidas contendo extrato de jenipapo verde inibiu quase todas as linhas celulares de câncer com concentração da amostra necessária para 50% de inibição da proliferação celular variada.</p>

<p>Iramaia Angélica Neri-Numa, Celio Fernando Figueiredo Angolini, Juliano Lemos Bicas, Ana Lucia Tasca Gois Ruiz, Glauca Maria Pastore., 2018</p>	<p>Food chemistry</p>	<p>Pigmentos à base de azul iridoide do extrato de <i>Genipa americana</i> L. (Rubiaceae): influência do pH e da temperatura na estabilidade da cor e na capacidade antioxidante durante a digestão simulada in vitro</p>	<p>Avaliar o potencial antioxidante de pigmentos azuis a base de iridóides do extrato frutos da <i>Genipa americana</i> L, através de um estudo de digestão <i>in vitro</i>.</p>	<p>A análise do perfil antioxidante dos pigmentos azuis a base de iridoides demonstrou que houve um aumento da capacidade antioxidante após cada fase da digestão <i>in vitro</i>, possivelmente devido a liberação forma aglicona, que geralmente é um antioxidante mais eficiente.</p>
<p>Adria de Sousa Bentes e Adriana Zerlotti Mercadante., 2014</p>	<p>Journal of agricultural and food chemistry</p>	<p>Influência do estágio de maturação na composição dos iridoides e compostos fenólicos em Jenipapo (<i>Genipa americana</i> L.)</p>	<p>Avaliar a Influência do estágio de maturação na composição dos iridoides e compostos fenólicos em Jenipapo</p>	<p>estágio de maturação influencia os perfis de compostos iridóides e fenólicos. Os frutos verdes de jenipapo mostraram ser uma fonte muito boa de genipósido , que pode ser usado para produzir genipina e, posteriormente, o pigmento azul para uso na indústria de corantes naturais.</p>

<p>Ricardo Bezerra Costa, Patricia Targon Campana, Felipe Santiago Chamberg, Thiago Henrique Napoleão, Patrícia Maria Guedes Paiva, Hugo Juarez Vieira Pereira, Maria Luiza Vilela Oliva, Francis Soares Gomes., 2018</p>	<p>International journal of biological macromolecules</p>	<p>Purificação e caracterização de uma lectina com capacidade de redobragem da casca de <i>Genipa americana</i></p>	<p>Purificar, caracterizar e avaliação antifúngica e citotóxica do extrato bruto e da lectina isolada da casca da <i>Genipa americana</i></p>	<p>Não foram demonstradas atividade antifúngica do extrato bruto da casca, entretanto a avaliação com lectina isolada da casca da <i>Genipa americana</i> L mostrou potente atividade antifúngica, quanto a citotoxicidade o extrato bruto da casca de <i>Genipa americana</i> L, em todas as concentrações testadas, não alterou a viabilidade das células, no entanto, houve uma redução na viabilidade em exposição a maior concentração testada.</p>
<p>Larissa Marina Pereira Silva, Jovelina Samara Ferreira Alves, Emerson Michell da Silva Siqueira, Manoel André de Souza Neto, Lucas Silva Abreu, Josean Fachine Tavares, Dayanne Lopes Porto, Leandro de Santis Ferreira, Daniel Pecoraro Demarque, Norberto Peoporine Lopes, Cícero</p>	<p>Molecules</p>	<p>Isolamento e identificação dos cinco novos flavonóides de folhas de <i>Genipa americana</i></p>	<p>Identificar os principais compostos presentes no extrato de folhas de <i>G. americana</i>.</p>	<p>Um total de 13 compostos foram isolados . Além disso, foram identificados cinco novos flavonoides ainda não descritos nas folhas da <i>Genipa americana</i> L</p>

Flávio Soares Aragão e Silvana Maria Zucolotto., 2018				
Elisa Flávia Luiz Cardoso Bailão, Ivano Alessandro Devilla, Edemilson Cardoso da Conceição e Leonardo Luiz Borges., 2015	International journal of molecular sciences	Compostos bioativos encontrados em frutos do cerrado brasileiro	Fornecer informações sobre compostos bioativos encontrados em frutas do Cerrado e destaca as estruturas e o potencial farmacológico.	Os frutos encontrados neste bioma contêm vários nutrientes, como fibras, micronutrientes e vitaminas A, C e E. Além disso, metabólitos secundários com atividades biológicas foram identificados, principalmente compostos fenólicos como taninos, flavonóides, antocianinas e fenóis únicos
Grazielle Náthia-Neves, Adriana Gadioli Tarone, Milena Martelli Tosi, Mário Roberto Maróstica Júnior, M. Angela A. Meireles., 2017	Food research international	Extração de compostos bioativos do jenipapo (<i>Genipa americana</i> L.) por etanol pressurizado: iridoídes, conteúdo fenólico e atividade antioxidante	Extrair compostos bioativos de várias partes do fruto do jenipapo verde (<i>Genipa americana</i> L.) usando etanol pressurizado e analisar sua capacidade antioxidante.	A análise determinou que o mesocarpo e o endocarpo apresentaram uma maior capacidade antioxidante, os maiores valores de conteúdo fenólico total foram obtidos com extratos de mesocarpo, O endocarpo e o fruto inteiro apresentaram o maior conteúdo de genipina enquanto o mesocarpo e a casca apresentaram o maior conteúdo de geniposídeo

Patrícia Batista Barra Medeiros Barbosa & Julliete Medeiros de Oliveira & Juliana Macêdo Chagas & Luciana Maria Araujo Rabelo & Guilherme Fulgêncio de Medeiros & Raquel Brant Giodani & Elizeu Antunes da Silva & Adriana Ferreira Uchôa & Maria de Fátima de Freire Melo Ximenes., 2014	Parasitology research	Avaliação de extratos de sementes de plantas encontradas no bioma Caatinga para o controle de <i>Aedes aegypti</i>	Avaliar o efeito dos extratos de sementes de plantas encontradas no bioma Caatinga para frente ao mosquito <i>Aedes</i> <i>aegypti</i>	Os extratos das sementes analisados, incluindo a <i>Genipa</i> <i>americana</i> L demonstraram atividade larvicidas e inibidores da postura de ovos em ovitampas (armadilhas de postura).
--	--------------------------	---	--	--

3.1 *Genipa americana* L

A *Genipa americana* L. pertence à família Rubiaceae, sendo a quarta maior na quantidade de espécies de Angiospermas, tendo mais de 650 gêneros e de 13.000 espécies. (MARTINS & NUNEZ 2015; FERREIRA & VIEIRA, 2015). A literatura faz relatos de algumas espécies de maior relevância desta família, sob o ponto de vista medicinal, farmacológico e econômico, como exemplo: *Coffea arábica* (Café), *Uncaria tomentosa* (unha-de-gato), *Morinda citrifolia* Linn (None) e *Genipa americana* L (jenipapo) (COSTA, 2018).

O gênero *Genipa* tem apenas duas espécies: *Genipa americana* L. (planta jovem com folhas inteiras; corola hipocrateriforme) natural e cultivada em toda a América Central e América do Sul e *Genipa infundibuliformis* Zappi & Semir (planta jovem com folhas lobadas; corola infundibuliforme), até o momento, encontrada somente no Brasil centro-meridional (BARBOSA, 2008; DELPRETE et al., 2004).

Os poucos trabalhos de pesquisa existentes sobre o gênero concentram-se na espécie *Genipa americana* L.

Diversos nomes populares são empregados à espécie *Genipa americana* L., no entanto, é conhecida mais comumente como “jenipapo” ou “jenipapeiro”. Tal espécie é uma árvore de copa estreita, caule reto, altura média entre 8 a 14 metros, podendo chegar até 20 metros de altura, tronco liso medindo cerca de 40 a 60 cm de diâmetro, folhas concentradas no ápice dos ramos, sendo opostas, acuminadas e glabras, de 15-35 cm de comprimento (BARBOSA, 2008).

Figura 1. Árvore e frutos *Genipa americana* L.



Fonte: <http://www.klimanaturali.org/2013/07/jenipapo-genipa-americana.html>.

Acesso em: 23 de maio 2020.

3.1.1 Composição química

Espécies da família Rubiaceae apresentam um expressivo número de constituintes químicos como: Manitol, taninos, metil-éteres, hidantoína, ácidos tânicos e iridoides.

Em relação à espécie *G. americana* é descrita a presença principalmente de iridóides, além de compostos voláteis e fitoesteróis (**quadro 1**).

Quadro 1. Constituintes químicos da *Genipa americana* L.

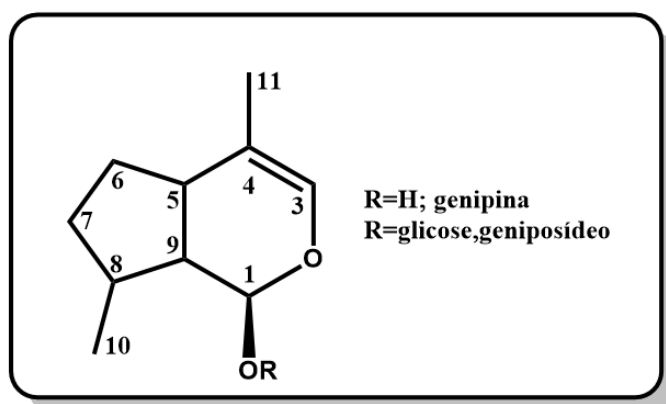
Autor	Parte	Substância
Djerassi, Gray e Kincl (1960)	Fruto fresco	Genipina
Tallent (1964)	Fruto seco	Ácidos genípico e genipínico
Guarnaccia et al (1972)	Extrato metanólico das folhas;	Ácido geniposídico
Gupta et al (1993)	Folhas e frutos	Irióides já conhecidos; cafeína; manitol; vitamina C; e lactonas miscelâneas
Ono et al (2005)	Fruto	Genamesideos A-D;
Franco; Janzantti (2005)	Fruto	ácidos 2-metilbutanóico e hexanóico; ésteres etílicos do ácido 2- e 3- metilbutanóico ácidos.
Ono et al (2007)	Fruto	Genipacetal, genipamideo, e genipaol
Costa et al (2010)	Fruto	campesterol, estigmasterol, β -sitosterol, sitostanol, Δ 5-avenasterol, Δ 7-estigmasterol e Δ 7- avenasterol
Erbano e Duarte (2010)	Fruto	Geniposídeo, ácido geniposídico e

		genipina.
Erbano e Duarte (2010)	Folhas	Ácido geniposídico

Fonte: Assis. (2015). (ADAPTADO)

Estudos com a gardênia (*Gardenia jasminoides* Ellis), podem ser utilizados como embaixadores para as pesquisas com o jenipapo, por esta planta pertencer também à família Rubiaceae, apresentando inclusive os mesmos iridoídeos, como a genipina e o geniposídeo. A estrutura química do iridoídeo é ciclopentano[c]pirano (**figura 2**). (BARBOSA, 2008; REVILLA, 2001; TSENG et al., 1995 *apud* SILVA, 2017).

Figura 2. Representação da estrutura química geral dos iridoídeos.

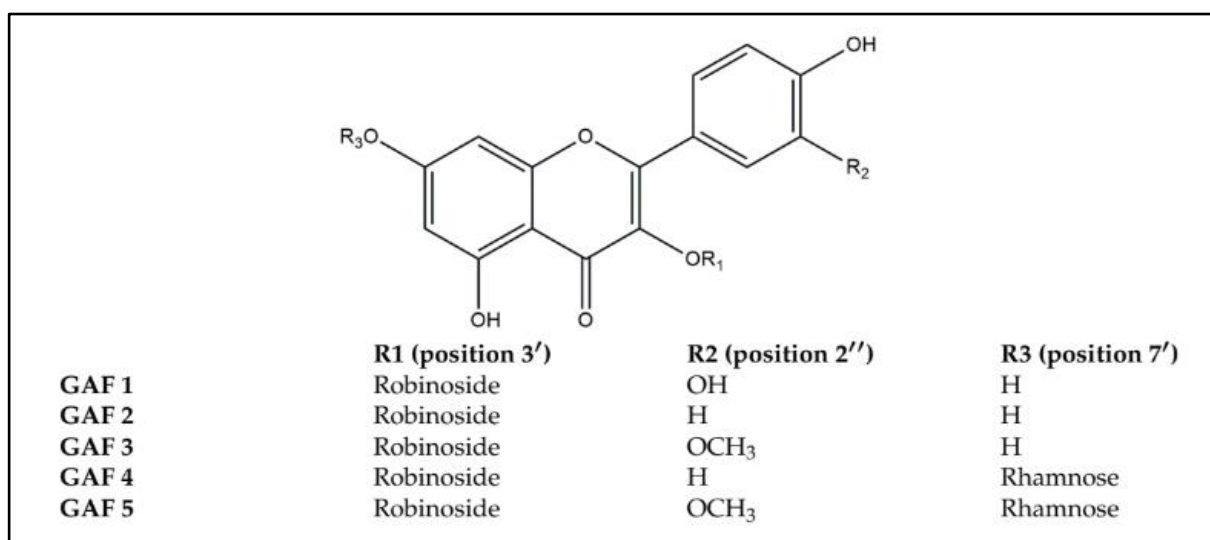


Fonte: BRASIL, INPA, Lozano (2020).

No Brasil o primeiro constituinte isolado da *Genipa americana* L foi a Genipina. A maioria dos trabalhos sobre as propriedades farmacológicas da genipina tem sido realizada a partir da espécie *Gardenia jasminoides* Ellis (DJERASSI, 1960). Tallent (1964), a partir do extrato de frutos secos de *Genipa americana* L identificou mais dois compostos da mesma classe, os ácidos genípico e genipínico. Posteriormente Guarnaccia et al. (1972), isolaram um iridoídeo glicosilado, o ácido geniposídico. Ueda e Iwahashi (1991), isolaram o geniposídeo e a partir desse composto obtiveram o tarenosídeo, o gardenosídeo e também o ácido geniposídico. Sendo esses os iridoídeos mais conhecidos do fruto jenipapo.

Na *Genipa americana* L, a genipina é encontrada em maior concentração no fruto maduro, enquanto que o jenipapo verde apresenta maior concentração de geniposídeo, ácido geniposídico e gardenosídeo (BENTES & MERCADANTE, 2014). Quanto aos compostos fenólicos, os metabólitos secundários presentes na *G. americana*, possuem como estrutura básica o anel fenólico e são classificados comumente em flavonóides e não flavonóides. Silva et al, (2018) isolaram e identificaram pela primeira vez cinco flavonóides a partir das folhas da *G. americana*, uma classe de metabólitos de alta potência farmacológica. Os flavonoides apresentam uma estrutura básica constituída pelo núcleo flavilium (**figura 3**), que consiste de 15 átomos de carbono distribuídos em 3 anéis (C6-C3-C6) (SILVA et al. 2018; CROZIER et al. 2009).

Figura 3. Estrutura geral dos flavonóides.



Fonte: SILVA, 2018.

3.1.2 Técnicas de extração

O extrato bruto obtido de plantas frescas ou secas, ou partes de plantas (flores, folhas, frutos, raízes e outros) por diferentes processos de extração é ponto de partida para a descoberta e o isolamento de substâncias bioativas. Técnicas convencionais de extração como percolação, maceração e extração por Soxhlet fundamentam-se na escolha correta do solvente extrator, na agitação, no uso de calor, aumentando assim, a solubilidade dos componentes e a taxa de transferência de massa. Entretanto, tais

técnicas necessitam de períodos longos de extração e, em alguns casos, o uso de aquecimento, como na extração por Soxhlet, pode ocasionar degradação de substâncias naturais termicamente instáveis presentes no material vegetal (JIANYONG et al., 2001; VINATORU, 2001; SCHINOR et al., 2004; MELECCHI et al., 2006).

O método de extração de polissacarídeos das folhas da *G. americana*, utilizado por Souza et al. (2017) dispôs previamente da limpeza da matéria prima vegetal com água destilada. As folhas foram secas a 40 °C, moídas e suspensas em metanol (1:50 p / v, 76 °C, 2 h). A remoção de material solúvel foi feita por filtração em metanol.

Náthia-Neves et al. (2017) obtiveram a genipina e geniposide por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC). O extrato de etanol foi coletado em frascos de vidro submersos em gelo e armazenado sob temperaturas de congelamento (-18 °C) na ausência de luz. BENTES & MERCADANTE (2014) extraiu compostos através de amostras liofilizadas (0,4 g) com 20 mL de uma solução de metanol/água. Solução [8: 2 (v / v)] em um tubo de Teflon homogeneizado com agitador de tubos tipo Vortex por 5 min em temperatura ambiente seguida de centrifugação. O extrato foi analisado por (HPLC).

Silva et al. (2018) com o extrato hidroetanólico (HE) obtido de folhas de *Genipa americana*, determinou os perfis de flavonóides presentes nas folhas por Cromatografia de Camada Fina (CCF), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector Diode Array (UHPLC-DAD) e Cromatografia Líquida associada a Captura de Elétrons e Ionização Electrospray acoplada a Espectrofotometria de Massas (LC-IT-ESI-MS / MS). A detecção de flavonóides inicialmente neste estudo empregou Cromatografia em Camada Fina (CCF) usando um reagente específico para detectar flavonóides (Reagente Produto Natural). Posteriormente, foi realizada extração líquido-líquido, com as seguintes frações: éter de petróleo (PE), clorofórmio (CHCl₃), acetato de etila (EtOAc), n-butanol (n-BuOH) e os resíduos fração aquosa (AR). Através do CCF e UHPLC-DAD, a presença de iridóides e flavonóides no extrato de folhas de *G. americana* foi sugestiva. Portanto, decidiu-se realizar um estudo de HPLC-MS / MS para permitir a identificação desses compostos.

3.2 Plantas medicinais e uso popular

O uso de plantas medicinais tem um papel importante para a saúde pública, haja vista que para algumas comunidades, esta, ainda, é a única alternativa terapêutica disponível, apesar de todos os grandes avanços na área de saúde. Tudo isso fez com que o conhecimento popular das várias espécies brasileiras fosse se aprofundado. Só nos últimos anos, o interesse científico, frente a tantas evidências do conhecimento popular começou a crescer (GOMES et al., 2008; CARTAXO et al., 2010).

Por esse motivo, o Ministério da Saúde criou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) que tem como objetivo garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos e também promover o uso sustentável da biodiversidade e o desenvolvimento da produção da indústria nacional nessa área (BRASIL, 2016).

Na cultura popular, a utilização da polpa do jenipapo maduro é indicada como agente antiasmático, afrodisíaco, antianêmico, tônico, diurético, para o tratamento de icterícias, de feridas externas e de patologias no baço e no fígado, enquanto que a polpa ainda verde possui aplicação como anti-sifilítica e capacidade de curar rupturas de umbigo em recém-nascidos (DELPRETE et al., 2004; MORS et al. 2000).

O Brasil possui um grande potencial de bioprospecção devido à biodiversidade e à riqueza do conhecimento tradicional acumulado pelos habitantes locais, o qual é de grande valor, pois essas pessoas possuem acesso direto com a natureza e os produtos da sua biodiversidade. O conhecimento tradicional de plantas medicinais é a base da medicina popular no país, o qual é derivado de uma mistura de culturas indígenas brasileiras e influências europeias e africanas desde o período colonizador (CARTAXO, 2010).

Pesquisas com *Genipa americana* L tem sido alvo de grandes descobertas, principalmente farmacológicas e medicinais. Estudos nesse âmbito têm sido definidos, graças a relatos baseados na medicina popular, que por sua vez tem demonstrado ser um ponto de partida primordial para diversos estudos na flora brasileira (COSTA, 2018).

Quadro 2. Uso popular da *Genipa americana* L

Parte usada	Preparo	Uso popular	Referências
Folhas	Infusão; Decocto; Macerado;	- Fertilidade; Crescimento do feto; Tratamento de doenças hepáticas; - Antissifilítica; Antidiarreica; - Febrífugo;	ELISABETSKY; POSEY, 1989; GUPTA et al, 1993 AGRA et al, 2008; ERBANO; DUARTE, 2010;
Frutos	Pinturas; Chá; Banhos; Xarope;	- Fraqueza; Dor; Como Pigmento; - Tônico contra anemia; Digestivo; Diurético; Contra contusões; Urticárias, Inflamações vaginais; - Inflamações respiratórias; - Contra úlcera sifilítica;	GUPTA et al, 1993; GOTTLIEB, 1982; SCHULTES, 1985; COIMBRA JR et al 1996; AGRA et al, 2008; ERBANO; DUARTE, 2010; BREIBACH et al, 2013;
Raízes	Decocto	- Contra gonorreia; Tônico; Fortificante; Afrodisíaco.	GUPTA et al, 1993; MENDES; CARLINI, 2007; ERBANO; DUARTE, 2010;
Cascas	Cataplasma; Decocto	- Hematomas; Fraturas; Torções e Luxações; - Tônico; Fortificante; Afrodisíaco.	ALBUQUERQUE et al, 2007; MENDES; CARLINI, 2007; CARTAXO; SOUZA; ALBUQUERQUE, 2010;

Fonte: Assis. (2015). (ADAPTADO)

3.3 Dados farmacológicos

3.3.2 Atividade larvicida e antiparasitária

Barbosa et al. (2014) realizaram um estudo com extrato de sementes de várias espécies com o objetivo de avaliar atividade adulticida frente ao *Aedes aegypti*, todos os extratos das sementes, incluindo a *Genipa americana* L demonstraram atividade larvicidas e inibidores da postura de ovos em ovitrampas (armadilhas de postura).

Souza et al. (2017) em seus estudos avaliaram o efeito do extrato de polissacarídeo obtido das folhas de *Genipa americana* L contra as formas epimastigota,

tripomastigota e amastigota de *Trypanosoma cruzi* (cepa Y: resistente ao benznidazol), um protozoário que causa a Doença de Chagas, os resultados mostraram que o extrato apresentou atividade significativa contra todas as formas, sugerindo morte celular por necrose com envolvimento de espécies reativas de oxigênio.

O estudo realizado por Nogueira et al. (2014) avaliou *in vitro* os extratos aquosos das folhas do jenipapo, utilizando o teste de coprocultura modificado, no qual o extrato foi adicionado às fezes para determinar a eficácia do extrato aquoso na inibição do desenvolvimento larval e eclosão de nematóides gastrintestinais de ovinos. Os resultados mostraram que o extrato foi mais eficaz na inibição do desenvolvimento larval do que na inibição de eclosão.

Silva, et al (2017) avaliaram a eficácia anti-helmíntica *in vitro* do extrato hidroetanólico das folhas de *Genipa americana* L contra a eclosão de ovos de nematóides gastrintestinais de ovinos, utilizando o teste de eclosão de ovos. As concentrações avaliadas, demonstrou baixa atividade inibitória sobre os ovos de nematóides gastrintestinais de ovinos.

3.3.2 Antibacteriano (ou Antimicrobiano)

Junior *et al.* (2019) avaliaram a prospecção fitoquímica, antibacteriana e moduladora do extrato hidroalcoólico da casca do caule de *Genipa americana* L frente às bactérias *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, cujos resultados obtidos da concentração inibitória mínima (CIM) para estes microrganismos foram significativos com notável atividade moduladora, principalmente contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Santos, (2015) avaliou a atividade antimicrobiana dos extratos hidroalcoólicos da polpa, casca e sementes da *Genipa americana* L. realizando testes de difusão em disco e microdiluição frente às cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. O extrato da *Genipa americana* L. demonstrou grande potencial para atividade antimicrobiana, apresentou valores significativos referente aos halos de inibição, CIM e microbicida mínima frente a todos os microrganismos testados.

Costa, (2018) conduziu um estudo utilizando extrato bruto da casca da *Genipa americana* L, o ensaio foi realizado por microdiluição em placa, e as leveduras

avaliadas foram *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*. Os resultados mostraram que não houve atividade antifúngica significativa nas concentrações testadas para o extrato bruto da casca, entretanto no mesmo estudo a avaliação com lectina isolada da casca da *Genipa americana* L mostrou potente atividade contra organismos patogênicos das espécies *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans*.

Santos, (2017), avaliou os extratos dos caules, das folhas e partes aéreas de dez espécies coletadas na Caatinga, incluindo a *Genipa americana* L. Neste trabalho, foram avaliados as atividades antimicrobiana e antifúngica, através de microdiluição em caldo para a determinação da CIM frente aos seguintes microorganismos: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Salmonella choleraesuis*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*. Os resultados mostraram que os extratos da *Genipa americana* L apresentaram atividade mediana, sendo que de modo geral os caules das plantas demonstraram atividade, contra *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus choleraesuis* e *Bacillus subtilis*, sendo que este último foi o microorganismo que demonstrou maior sensibilidade à ação dos extratos.

Codignoto, et al (2017). avaliou a capacidade microbiana do extrato etanólico dos galhos, folhas e frutos da *Genipa americana* L, frente às bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, leveduras *Candida albicans*, *Candida krusey*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata*, utilizando as técnicas de difusão em gel de ágar e microdiluição. Os resultados mostraram que as bactérias *Escherichia coli* e *S. aureus* foram resistentes aos extratos das folhas e galhos, por outro lado, *Escherichia coli* e *S. aureus* demonstraram ser sensíveis ao extrato das frutas, determinando um efeito bacteriostático de *Escherichia coli* e efeito bactericida de *Staphylococcus aureus*, enquanto sobre espécie *Candida* não houve efeito significativo.

3.3.3 Antioxidante

Foi estudada a capacidade antioxidante de pigmentos azuis a base de iridóides do extrato frutos da *Genipa americana* L, através de um estudo *in vitro* de digestão, a avaliação do extrato permitiu a análise do perfil antioxidante demonstrou que houve um aumento da capacidade antioxidante após cada fase da digestão *in vitro*, possivelmente devido a liberação forma aglicona, que geralmente é um antioxidante mais eficiente. (NERI-NUMA et al., 2018).

Segundo estudo de Omena (2012) o extrato da polpa de jenipapo demonstrou um bom desempenho na avaliação da capacidade antioxidante utilizando um sistema de membranas, enquanto o extrato da semente obteve um melhor resultado pelo método de capacidade de eliminação (ABTS) baseado na habilidade das moléculas antioxidantes em capturar o radical livre ABTS °+

Náthia-Neves et al. (2017) avaliaram o potencial antioxidante do mesocarpo, endocarpo, sementes, endocarpo com sementes e todo o fruto do jenipapo verde, mesocarpo apresentou a maior atividade antioxidante por 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH), e endocarpo apresentaram a maior atividade antioxidante no ensaio de poder antioxidante redutor férrico (FRAP). Esses

resultados são promissores e apoiam o uso de frutos verdes maduros como fonte de iridoides e antioxidantes naturais.

Neri-Numa., et al (2020), em seus estudos determinaram a capacidade antioxidante dos extratos do jenipapo verde e maduro, a partir da avaliação dos seguintes ensaios, sequestro do radical (DPPH) , 2,2'- azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico (ABTS) e ensaio de capacidade de absorção de radicais de oxigênio (ORAC), os resultados mostraram que o extrato do jenipapo verde demonstrou uma maior capacidade antioxidante em todos os testes.

No estudo de Neta, (2014), foram avaliados a capacidade antioxidante dos frutos de jenipapo submetidos a diferentes processos de desidratação (desidratação adiabática e liofilização, e com a fruta *in natura*, no preparo do extrato de etanol 40 e 70%, e aquoso, utilizando o método DPPH e ensaio β-carotenolínolico para os respectivos processos de desidratação. Os resultados obtidos demonstraram que no método DPPH a amostra *in natura* e liofilizada nos extratos de 40% e aquoso não obtiveram diferença significativa, enquanto no sistema β-carotenolínolico, o processo de desidratação adiabática com extrato etanol 40% e aquoso demonstraram atividades mais significativas em relação ao processo de liofilização.

3.4 Citotoxicidade

Omena (2012) avaliou possível efeito citotóxico dos extratos da casca, sementes e polpa da *Genipa americana* L utilizando células epiteliais da córnea de ovinos pelo método de exclusão do azul de Tripán a qual revelou que nenhum dos extratos levou a inibição da viabilidade celular em menos de 90%.

No estudo de Conceição et al., (2011) o efeito do extrato etanólico do fruto de *Genipa americana* L. na proliferação e diferenciação de células do tipo trofoblasto; mostraram que o extrato não causou citotoxicidade ou qualquer interferência na diferenciação celular. Contudo, um estado antiproliferativo significativo relacionado à inibição e reativação das células testadas foi observado. Esses resultados sugerem que o extrato etanólico de *Genipa americana* L pode afetar a regulação das células placentárias.

No estudo de Neri-Numa, et al. (2020), o extrato de jenipapo verde foi capaz de promover danos ao DNA nas células de ovário de hamster chinês, sugerindo um efeito genotóxico. Por outro lado, as micropartículas sólidas contendo extrato de jenipapo verde inibiu quase todas as linhas celulares de câncer com concentração da amostra necessária para 50% de inibição da proliferação celular variada. Além disso, as micropartículas sólidas contendo extrato de jenipapo verde parece exercer uma indução de apoptose desejável.

Costa (2018) avaliou a citotoxicidade e viabilidade do extrato bruto da casca de *Genipa americana* L sobre fibroblastos através do ensaio de Brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT), tratadas com diferentes concentrações das amostras. O tratamento por 24 ou 48 horas com o extrato bruto da casca de *Genipa americana* L, em todas as concentrações testadas, não alterou a viabilidade das células, no entanto, no tempo de 24 e 48 horas houve uma redução na viabilidade em exposição a maior concentração testada.

Codignoto, et al (2017). determinaram a capacidade citotóxica dos extratos etanólicos das folhas, galhos e frutas utilizando a linhagem celular Vero do rim de macaco verde (*Chlorocebus sabaeus*), todos os extratos apresentaram baixa citotoxicidade, exceto o extrato das folhas que demonstraram nenhuma citotoxicidade as diluições testadas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma conclui-se que a *Genipa americana* L. pode ser utilizada em sua totalidade botânica devido o potencial de suas partes. Fornece compostos nutricionais e moléculas bioativas funcionais benéficas para a saúde. Podendo tornar-se relevante para indústria farmacêutica.

Cabe ressaltar que a maioria dos estudos que confirmam alguma ação farmacológica são antigos. Portanto, se faz necessário de mais estudos experimentais sobre a

atividade biológica dos metabólitos secundários e citotoxicidade da *Genipa americana* L.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGRA, M. F. et al. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 472-508, 2008.
2. ALBUQUERQUE, U. P. et al. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. **Journal of ethnopharmacology**, v. 114, p. 325-54, 2007.
3. BAILÃO, Elisa Flávia Luiz Cardoso et al. Bioactive compounds found in Brazilian Cerrado fruits. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 10, p. 23760-23783, 2015.
4. Barbosa, M.R.; Zappi, D.; Taylor, C.; Cabral, E.; Jardim, J.G.; Pereira, M.S.; Calió, M.F.; Pessoa, M.C.R.; Salas, R.; Souza, E.B.; et al. Rubiaceae em Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Available online:
<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/FichaPublicaTaxonUC/FichaPublicaTaxonUC.do?>
- 5.
6. BARBOSA, Patrícia Batista Barra Medeiros et al. Evaluation of seed extracts from plants found in the Caatinga biome for the control of *Aedes aegypti*. **Parasitology research**, v. 113, n. 10, p. 3565-3580, 2014.
7. BENTES, Adria de Sousa; MERCADANTE, Adriana Zerlotti. Influence of the stage of ripeness on the composition of iridoids and phenolic compounds in genipap (*Genipa americana* L.). **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 44, p. 10800-10808, 2014.
8. BREITBACH, U. B. et al. Amazonian Brazilian medicinal plants described by C.F.P. von Martius in the 19th century. **Journal of ethnopharmacology**, v. 147, p. 180-189, 2013.

9. CARTAXO, L. S.; SOUZA, M. M. A.; De ALBUQUERQUE, U. P. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, p. 326–342, 2010.
10. CODIGNOTO, Paola Silva Campos et al. In vitro cytotoxicity and biological activities of *Genipa americana* (Rubiaceae) ethanolic extracts. **African Journal of Microbiology Research**, v. 11, n. 9, p. 385-390, 2017.
11. COIMBRA JR, C. E. A. et al. Hepatitis b epidemiology and cultural practices in amerindian populations of amazonia: the tupi-mondé and the xavante from Brazil. **Social Science & Medicine**, v. 42, p. 1738-43, 1996.
12. CORRÊA, P.M., Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. IBDF, Rio de Janeiro, 1984.
13. COSTA, Ricardo Bezerra et al. Purification and characterization of a lectin with refolding ability from *Genipa americana* bark. **International journal of biological macromolecules**, v. 119, p. 517-523, 2018.
14. CROZIER, Alan; JAGANATH B, Indu; CLIFFORD N, Michael. Dietary Phenolics: Chemistry, Bioavailability and Effects on Health. **Natural product Reports**. 2009.
15. DA CONCEIÇÃO, Aline Oliveira et al. *Genipa americana* (Rubiaceae) fruit extract affects mitogen-activated protein kinase cell pathways in human trophoblast-derived BeWo cells: Implications for placental development. **Journal of medicinal food**, v. 14, n. 5, p. 483-494, 2011.
16. DA COSTA, P. A.; BALLUS, C. A.; TEIXEIRA-FILHO, J.; GODOY, H. T. Phytosterols and tocopherols content of pulps and nuts of Brazilian fruits. **Food Research International**, v. 43, p. 1603–1606, 2010.
17. DA SILVA SOUZA, Racquel Oliveira et al. Trypanocidal activity of polysaccharide extract from *Genipa americana* leaves. **Journal of ethnopharmacology**, v. 210, p. 311-317, 2018.
18. DE ALMEIDA BARBOSA, Danielle. **AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA DE *Genipa americana* L.(RUBIACEAE)**. 2008. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

19. DE SOUSA JÚNIOR, Dárcio Luiz et al. Efeito antimicrobiano e modulador do extrato hidroalcoólico de Genipa americana (Jenipapo). **Saúde (Santa Maria)**, v. 45, n. 1, 2019.
20. DELPRETE, Piero Giuseppe; SMITH, Lyman B.; KLEIN, Roberto Miguel. **Rubiáceas**. Herbário Barbosa Rodrigues, 2004.
21. DINDA, Biswanath; DEBNATH, Sudhan; HARIGAYA, Yoshihiro. Naturally occurring iridoids. A review, part 1. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 55, n. 2, p. 159-222, 2007.
22. DJERASSI, CARL; GRAY, J. D.; KINCL, FRED A. Naturally occurring oxygen heterocyclics. IX. 1 Isolation and characterization of genipin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 25, n. 12, p. 2174-2177, 1960.
23. ELISABETSKV, E.; POSEY, D.A. Use of contraceptive and related plants by the Kayapo Indians (Brazil). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 26, p. 299-316, 1989.
24. ERBANO, M.; DUARTE, M.R. Morfoanatomia de folha e caule de Genipa americana L., Rubiaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 825-832, 2010.
25. FRANCO, M.R.B.; JANZANTTI, N.S. Aroma of minor tropical fruits. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 20, n. 4, p. 358-371, 2005.
26. GOMES, Erbs Cintra et al. Plantas da caatinga de uso terapêutico: levantamento etnobotânico. **Engenharia Ambiental: Pesquisa e Tecnologia**, v. 5, n. 2, 2008.
27. GOTTLIEB, O. R. Ethnopharmacology versus chemosystematics in the search for biologically active principles in plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 6, p. 227 – 23, 1982.
28. GUARNACCIA, R. et al. Geniposidic acid, an iridoid glucoside from Genipa americana. **Tetrahedron Letters**, n. 50, p. 5125 - 5127, 1972.
29. GUPTA, M.P. et al. Medicinal plant inventory of Kuna Indians: Part 1. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 40, p. 77-109, 1993.
30. LOZANO, Stefhania. Terpenos de culturas in vitro de Duroia saccifera (Rubiaceae) e avaliação das atividades antibacteriana, antiangiogênica e antioxidante dos extratos. 2020.

31. MARTINS, Daiane; NUNEZ, Cecilia Veronica. Secondary metabolites from Rubiaceae species. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13422-13495, 2015.
32. MELECCHI, Maria Inês Soares et al. Optimization of the sonication extraction method of Hibiscus tiliaceus L. flowers. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 13, n. 3, p. 242-250, 2006.
33. MENDES, F. R.; CARLINI, E. Brazilian plants as possible adaptogens: an ethnopharmacological survey of books edited in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 109, p. 493 - 500, 2007.
34. MINISTERIO DA SAUDE. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília- DF. **Ministério da saúde**, 2016
35. MORS, W. B.; RIZZINI, C. T.; PEREIRA, N. A. Polygonaceae. **Medicinal Plants of Brazil (DeFilipps RA, ed.)**. Reference Publishing, Algonac, Brazil, p. 297, 2000.
36. NÁTHIA-NEVES, Grazielle et al. Extraction of bioactive compounds from genipap (Genipa americana L.) by pressurized ethanol: Iridoids, phenolic content and antioxidant activity. **Food research international**, v. 102, p. 595-604, 2017.
37. NERI-NUMA, Iramaia Angelica et al. Genipap (Genipa americana L.) fruit extract as a source of antioxidant and antiproliferative iridoids. **Food Research International**, p. 109252, 2020.
38. NERI-NUMA, Iramaia Angelica et al. In vitro bioactivity approach of unripe genipap (Genipa americana L., Rubiaceae) fruit extract and its solid lipid microparticle. **Food Research International**, v. 127, p. 108720, 2020.
39. NERI-NUMA, Iramaia Angélica et al. Iridoid blue-based pigments of Genipa americana L.(Rubiaceae) extract: Influence of pH and temperature on color stability and antioxidant capacity during in vitro simulated digestion. **Food chemistry**, v. 263, p. 300-306, 2018.
40. NETA, LINDANOR GOMES SANTANA. Caracterização e avaliação do potencial de bioativos e atividade antioxidantes de Genipa americana desidratado. **Salvador–Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia**, 2014.
41. NOGUEIRA, Flávia Aparecida et al. Efficacy of aqueous extracts of Genipa americana L.(Rubiaceae) in inhibiting larval development and eclosion of

- gastrointestinal nematodes of sheep. **Journal of applied animal research**, v. 42, n. 3, p. 356-360, 2014.
42. OMENA, Cristhiane Maria Bazílio de et al. Atividade antioxidante e anticolinesterase dos extratos etanólicos dos frutos: Siriguela *Spondia purpurea* Linnaeus; Umbu *Spondia tuberosa* Arruda; Genipapo *Genipa americana* Linnaeus e Mangaba *Hancornia speciosa* Gomes. 2012.
43. ONO, M. et al. Iridoid Glucosides from the Fruit of *Genipa americana*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 10, p. 1342-1344, 2005.
44. REVILLA, J. Plantas da Amazônia. **Programa de desenvolvimento empresarial e tecnologia, Manaus**, 2001.
45. SANTOS, Alzeir Santana. Avaliação das atividades antibacterianas e antifúngicas e triagem fitoquímica de extratos hidroalcoólicos de espécies vegetais coletadas no bioma caatinga. 2017.
46. SANTOS, Fabiola Brandão dos. Atividade antimicrobiana dos extratos hidroalcoólicos dos frutos do Cerrado *Genipa americana* L., *Dipteryx alata* Vog. E *Vitex cymosa* Bert. 2015.
47. SCHINOR, Elisandra C. et al. Comparison of classical and ultrasound-assisted extractions of steroids and triterpenoids from three *Chresta* spp. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 11, n. 6, p. 415-421, 2004.
48. SCHULTES, R. E. De plantis toxicariis e mundo novo tropicale commentationes xxxiv: biodynamic rubiaceus plants of the northwest amazon. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 14, p. 105-124, 1985.
49. SILVA, Larissa Marina Pereira et al. Isolation and identification of the five novel flavonoids from *Genipa americana* leaves. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 2521, 2018.
50. SILVA, Larissa Marina Pereira. **Constituintes químicos, perfil térmico e atividade anti-helmíntica de *Genipa americana* Linnaeus**. 2017. Dissertação de Mestrado. Brasil
51. SOUZA, R. K. D. ; Mendonça, A. C. A. M. ; Silva, M. A. P. da Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological aspects Rubiaceae species in Brazil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**. 2013 Vol.18, 2013.

52. SOUZA, Racquel Oliveira da Silva, SOUSA, Paloma Leão et al, Trypanocidal activity of polysaccharide extract from *Genipa americana* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 210, p. 311–317, 2018.
53. SOUZA, Renata Kelly Dias; MENDONÇA, Ana Cleide Alcantara Morais; PESSOA DA SILVA, Maria Arlene. Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological aspects Rubiaceae species in Brazil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 18, n. 1, p. 140-156, 2013.
54. TALLENT, W. H. Two new antibiotic cyclopentanoid monoterpenes of plant origin. **Tetrahedron**, v. 20, p. 1781-1787, 1964.
55. TSENG, Tsui-Hwa et al. Crocetin protects against oxidative damage in rat primary hepatocytes. **Cancer letters**, v. 97, n. 1, p. 61-67, 1995.
56. TUNDIS, Rosa et al. Biological and pharmacological activities of iridoids: recent developments. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 8, n. 4, p. 399-420, 2008.
57. VINATORU, Mircea. An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 8, n. 3, p. 303-313, 2001.
58. WU, Jianyong; LIN, Lidong; CHAU, Foo-tim. Ultrasound-assisted extraction of ginseng saponins from ginseng roots and cultured ginseng cells. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 8, n. 4, p. 347-352, 2001.