

Laranja da Terra: Evidências Científicas para Diferentes Aplicações Terapêuticas

Bitter Orange: Scientific Evidences for Different Therapeutic Applications

¹Thais F. Areas e ²*Regina B. Moura

¹Curso de Farmácia, Universidade Estácio de Sá, Campus Akxe, Rua Prefeito Dulcideo Cardoso, nº 2.900 - Barra da Tijuca. Rio de Janeiro, RJ. . CEP: 22631-052

²Laboratório de Estudos da Flora Medicinal Brasileira, Curso de Farmácia, Universidade Estácio de Sá, Rua do Bispo, nº 83 - Rio Comprido. Rio de Janeiro, RJ. CEP. 20261-063

*Correspondência: email: regina.moura@estacio.br

Palavras chave:

Citrus aurantium; Rutaceae; Laranja azeda; Laranja amarga; Plantas medicinais.

Keywords:

Citrus aurantium; Rutaceae; bitter Orange; Medicinal plants.

Resumo

O interesse em se confirmar cientificamente o valor terapêutico das plantas medicinais indicadas pelo uso popular tem sido pesquisado de forma significativa e tem contribuído para o seu uso com segurança e eficácia, além de descoberta de novos medicamentos. *Citrus aurantium*, conhecida vulgarmente como laranja da terra, é indicada pelo uso popular para o tratamento de diferentes sintomas e doenças, desde dor, até emagrecimento. O presente estudo teve como objetivo reunir dados científicos que dêem suporte às diferentes indicações do uso popular da *C. aurantium*. Realizou-se uma revisão bibliográfica usando-se livros e artigos científicos, publicados entre os anos de 1954 a 2009. Os artigos científicos foram selecionados a partir das bases Medline, Lilacs, Pubmed e Science direct. *C. aurantium* possui nos óleos essenciais presença majoritária do limoneno e mirceno, que conferem atividade no sistema nervoso central e, por isso, usada como sedativo e anticonvulsivante. Em extratos de diferentes partes da planta encontram-se vários flavonóides comuns em frutos cítricos, que possuem atividades no tratamento de transtornos respiratórios, como anorexígena, antiedematogênica, antiespasmódica e antitumoral. Entretanto, pesquisas em toxicologia evidenciaram efeitos no sistema cardiovascular como consequência do seu uso. Desta forma, conclui-se que há evidências científicas que sustentem as diversas indicações terapêuticas atribuídas à *C. aurantium* pelo conhecimento popular, que deve ser usado criteriosamente.

Abstract

The interest in confirming scientifically the therapeutic value of medicinal plants used in folk medicine has been researched and significantly contributed to their efficient and safe use, and to the discovery of new medicines. *Citrus aurantium*, commonly known as bitter orange, has been indicated by the popular use to the treatment of different symptoms and diseases, from pain to obesity. This study aimed to collect scientific data which support the different popular indications of *C. aurantium*. A review was carried out through books and articles published





between 1954 and 2009, obtained in Medline, Lilacs, Pubmed and Science Direct. *C. aurantium* produces essential oils, with predominant presence of limonene and myrcene, which are active in the central nervous system and therefore used as a sedative and anticonvulsant. Flavonoids obtained from extracts of different parts of the plant showed activity in the treatment of respiratory disorders, for weight loss, as antiedematogenic, as antispasmodic and in the treatment of cancer. Nevertheless, toxicological research has showed effects in the cardiovascular system, as consequence of its use. This review showed relevant scientific evidences which support the different popular therapeutic indications of *C. aurantium*, and its use may be done carefully.

Introdução

Uma das mais antigas formas de prevenção, tratamento e cura de patologias se dá através da utilização das plantas medicinais (Veiga Junior, Pinto e Maciel, 2005). Esses conhecimentos foram transmitidos por gerações e passaram a constituir a base da medicina popular, que por sua vez, vem sendo resgatada pela medicina naturalista, que visa não só a cura das doenças, mas também restituir o homem à vida natural (Martins et al., 1998).

No Brasil, essa prática teve grande influência das culturas indígenas, africanas e européias (Martins et al., 1998). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% da população mundial, principalmente dos países em desenvolvimento, utilizam as plantas medicinais como forma de suprir suas necessidades básicas de saúde, como por exemplo, o alívio de dores ou sensações de desconforto (Martins et al., 1998).

Esse quadro que reflete o grande consumo de plantas é observado, muitas vezes, devido ao alto custo dos medicamentos industrializados, dificuldade de acesso à assistência médica pública, assim como a tendência à utilização de produtos naturais pela população (Simões et al., 1998).

Algumas espécies de plantas têm sido utilizadas de forma terapêutica nas comunidades, sendo um exemplo a *Citrus aurantium* L. (Bouchard et al., 2005), popularmente conhecida como laranja da terra (Reis et al., 2002; Teixeira e Nogueira, 2005) ou em alguns casos, como laranja azeda, laranja amarga, laranjeira (Alonso, 2007).

A esta espécie são atribuídas diferentes funções terapêuticas pela indicação popular para transtornos respiratórios (Reis et al., 2002; Teixeira e Nogueira, 2005); calmante (Reis et al., 2002; Vendruscolo e Mentz, 2006); tratamento de problemas gástricos (Costa et al., 1998; Teixeira e Nogueira, 2005); anti-térmico (Brasileiro et al., 2008; Santana et al., 2008); antigripal (Reis et al., 2002; Teixeira e Nogueira, 2005;

Santana et al., 2008); expectorante e cicatrizante (Teixeira e Nogueira, 2005).

Na literatura, a planta também é conhecida pelos seus efeitos antiedematogênico (Valiente et al., 2008); anorexígeno; antibacteriano com atividade frente a *Aspergillus aegyptiacus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Penicillium cyclopium*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* β -hemolítico; antiespasmótico; antioxidante; tratamento de câncer de próstata; cicatrizantes; laxante; repelente de insetos (Alonso, 2007).

Segundo Brandão e colaboradores (2008), *C. aurantium* foi citada já na primeira Farmacopéia Brasileira (Brasil, 1926), sendo administrada na forma de xarope e sua preparação feita com as flores e frutos da planta.

A prefeitura da cidade do Rio de Janeiro implantou em seu Programa de Fitoterapia o uso terapêutico da tintura preparada com as folhas secas da planta, cujas indicações são: antigripal, para o tratamento de resfriados, alergias respiratórias, dispepsias, ansiedades e cólicas abdominais (Reis et al., 2002).

Com a forte tendência de uso popular com finalidades diversas, é importante verificar se tais propriedades farmacológicas têm respaldo em investigações científicas.

O objetivo deste estudo é verificar se existem evidências científicas para o uso terapêutico da *Citrus aurantium*.

Materiais e Métodos

O presente estudo exploratório foi realizado através de revisão bibliográfica, usando como fontes livros e artigos científicos nacionais e internacionais, publicados entre 1954 a 2009. Os artigos científicos foram selecionados a partir das bases Medline, Lilacs, Pubmed e Science direct. Os livros textos consultados foram do acervo das bibliotecas da Fiocruz e da Universidade Estácio de Sá (UNESA). Para as buscas





bibliográficas foram utilizadas as palavras-chave: *Citrus aurantium*, laranja da terra, laranja azeda, laranja amarga, plantas medicinais.

Origem e Características Morfológicas

Citrus aurantium L. é uma espécie pertencente à família Rutaceae, que teve origem na Ásia Oriental (Medeiros et al., 2007), mais exatamente na Índia, China e Vietnã. Através dos navegantes portugueses vindos das Índias, foi cultivada na Europa (Alonso, 2007), primeiramente na Grécia e Itália e, posteriormente difundindo-se para outros países deste continente (Costa, 2002). No Brasil, a laranja da terra foi introduzida em 1587 (Alonso, 2007).

A árvore da *C. aurantium* mede aproximadamente 8 a 10m de altura (Alonso, 2007). Suas folhas são ovais-lanceoladas, cuja extremidade possui uma ponta longa e aguda, e têm entre 4 e 9 cm de comprimento com aproximadamente 3 cm de largura, sem presença de tricomas (Quer, 1999; Costa, 2002). Verde é sua cor característica, e com o passar do tempo torna-se amarelo-acinzentado e perde gradativamente o seu aroma.

As flores da laranja da terra têm coloração branca possuindo cinco pétalas (Quer, 1999). Ainda na forma de botão, medem aproximadamente 1,5 cm; são ovóides e alongados. Seu cheiro é intenso, suave e agradável, por isso muito utilizado na fabricação de essências. De formato arredondado e rugoso, os frutos da *C. aurantium* possuem coloração alaranjada quando maduros (Costa, 2002).

Uso Popular de *Citrus aurantium* L.

Na medicina popular, as folhas da *C. aurantium* são utilizadas na forma de infusão (Brasileiro et al., 2008) ou como chá (Brasileiro et al., 2008; Medeiros; Fonseca e Andreato, 2004). São indicados como antitérmico (Brasileiro et al., 2008; Santana et al., 2008), antigripal (Medeiros, Fonseca e Andreato, 2004; Santana et al., 2008; Teixeira e Nogueira, 2005), calmante (Teixeira e Nogueira, 2005; Vendruscolo e Mentz, 2006), expectorante, cicatrizante, calmante, para problemas gástricos e respiratórios (Teixeira e Nogueira, 2005).

Em sua pesquisa, Costa e colaboradores (1998) observaram que a casca do fruto da planta também é utilizada popularmente em tratamentos de problemas gastrointestinais.

Características Químicas

Os óleos essenciais da *C. aurantium* podem ser extraídos das folhas, flores e casca dos frutos, sendo o maior rendimento através da extração deste último (Costa, 2002).

A extração dos óleos essenciais das flores é feita através de destilação a vapor (Costa, 2002; Alonso, 2007), dessa forma consegue-se obter as águas aromatizadas que possuem finalidades terapêuticas (Costa, 2002).

Diversas substâncias são encontradas nos óleos essenciais de *C. aurantium*, entre elas: mircenol (Pultrini, Galindo e Costa, 2006; Saad et al., 2009), limoneno (Quer, 1999; Pultrini, Galindo e Costa, 2006; Saad et al., 2009), citral, nerol (Saad et al., 2009), acetato de linalila e geraniol (Quer, 1999; Saad et al., 2009), são alguns exemplos.

Extratos de diferentes partes da planta têm revelado a presença de alguns flavonóides como: aurantina, sinensetina (Saad et al., 2009); eriocitrina (Kawaii et al., 1999; Saad et al., 2009), narirutina, neodiosmina, neoeriocitrina, neoponcitrina, roifolina (Kawaii et al., 1999), hesperidina (He et al., 1997; Kawaii et al., 1999; Quer, 1999), neohesperidina, naringina, nobiletina, tangeretina (He et al., 1997; Kawaii et al., 1999; Saad et al., 2009), hesperitina (He et al., 1997; Kawaii et al., 1999); isonaringina, naringenina (He et al., 1997), rutina (Alonso, 2007).

O alcalóide sinefrina está presente em maior concentração no fruto imaturo (Saad et al., 2009).

Atividade no Sistema Respiratório

A atividade anti-inflamatória do trato respiratório começou a ser investigada a partir da década de 50, e seu uso tradicional também vem de longa data (Medeiros, Fonseca e Andreato, 2004; Teixeira e Nogueira, 2005).

Os efeitos dos flavonóides, comuns em frutos cítricos foram investigados em humanos por Biskind e Martin (1954), em casos agudos de infecção respiratória. Os autores usaram uma terapia com complexo de flavonóides cítricos em água, que levou a rápida redução da infecção, em 8 ou 48 horas após o início do tratamento.

Outras observações do estudo mostraram ação desses flavonóides em bursite e também em infecções





(Biskind e Martin, 1954). Os autores propuseram uma associação do efeito dos flavonóides à sua capacidade de restaurar a permeabilidade e fragilidade capilar que é um problema comum em casos de infecções.

Em estudos posteriores, Biskind e Martin (1955) comprovaram o efeito farmacológico anti-inflamatório sobre problemas respiratórios em pessoas variando de 7 a 78 anos com associação de 200 mg de flavonóides abundantes em cítricos e uma variação entre 300 mg e 1,5 g de ácido ascórbico. A resposta dos efeitos foi obtida entre 8 e 48 horas, dependendo do estágio da infecção, com total redução dos sintomas.

Os autores mencionaram que talvez não haja uma relação direta da associação do ácido ascórbico, já que em qualquer das concentrações usadas não houve uma correlação da efetividade dos efeitos. Menos de 10% dos casos tratados com os flavonóides de cítricos não mostraram resultado satisfatório, um por tratar-se de rinite alérgica e outro por pleurisia aguda (Biskind e Martin, 1955).

Em pesquisa para verificar a atividade da hesperidina presente na *Citrus aurantium* frente ao vírus da influenza A, Saha, Takahashi e Suzuki (2009) realizaram teste *in vitro*, inoculando em células o vírus na influenza A junto, antes e depois da inoculação de glicosil hesperidina, sintetizado pelas pesquisadoras.

Os resultados revelaram que o uso da hesperidina antes da contaminação pelo vírus não causa efeito protetor, enquanto o uso concomitante ou posterior mostra resposta de inibição da atividade viral (Saha, Takahashi e Suzuki, 2009). Nesses testes, a glicosil hesperidina demonstrou ação tanto na replicação viral quanto na infecção inicial. Células que tiveram a inoculação da glicosil hesperidina juntamente com o vírus influenza, pareceram ter efeito inibitório mais forte do que aquelas que já haviam sofrido adsorção viral. As células infectadas com o vírus da influenza sofreram ação direta na replicação após serem tratadas com glicosil hesperidina (Saha, Takahashi e Suzuki, 2009).

Embora no Brasil o uso da *C. aurantium* seja comum nas terapias de problemas respiratórios, poucos são os estudos científicos evidenciando esses efeitos.

Atividade sobre o Sistema Nervoso Central

A fim de verificar a atividade sedativa da *C. aurantium*, Carvalho-Freitas e Costa (2002) comprovaram

em sua pesquisa esse efeito através do aumento do tempo de sono induzido por pentobarbital sódico (40 mg/kg). Os pesquisadores administraram uma única vez em camundongos, por via oral, 1,0 g/kg do óleo essencial extraído da casca do fruto. Segundo Vale e colaboradores (2002), o limoneno e o mirceno estão relacionados com a atividade depressora do sistema nervoso central (SNC) observada no experimento de Carvalho-Freitas e Costa (2002).

Ao verificarem a atividade anticonvulsivante da *C. aurantium*, Carvalho-Freitas e Costa (2002) concluíram que houve somente um aumento do tempo de latência das convulsões nos camundongos tratados com 0,5 g/kg do óleo essencial da casca da fruta. As convulsões foram induzidas por pentilenotetrazol (85 mg/kg) ou por eletrochoque máximo (50 mA/0,11s, na córnea).

De modo a caracterizar melhor o efeito do óleo essencial da casca do fruto da *Citrus aurantium* SNC, Pultrini, Galindo e Costa (2006) usaram camundongos em testes para desordem generalizada da ansiedade e para desordem obsessiva compulsiva. Os autores administraram doses orais agudas, 30 minutos antes dos experimentos ou 1 dose por dia, durante 15 dias antes dos testes. Os resultados mostraram que o óleo essencial não tem efeito sobre a desordem generalizada da ansiedade, porém mostrou efeito na desordem obsessiva compulsiva, tanto em dose única quanto contínua (Pultrini, Galindo e Costa, 2006).

Leite e colaboradores (2008) estudaram o efeito ansiolítico do óleo essencial da casca do fruto da *C. aurantium* numa concentração de 25% (p/v) e observaram uma queda no nível de emotividade, sugerindo que os componentes voláteis, mirceno e limoneno, do óleo essencial na mesma concentração possuem efeito ansiolítico, relacionado ao sistema olfativo, gerando resposta no SNC.

Estes estudos confirmaram a ação do limoneno e do mirceno sobre o SNC, conforme evidenciado por Vale e colaboradores (2002).

Por outro lado, Pultrini, Galindo e Costa (2006) e Leite e colaboradores (2008) realizaram em seus estudos a análise do óleo essencial da casca do fruto da *C. aurantium*, e confirmaram presença majoritária do limoneno em torno de 97% e do mirceno em torno de 2%, associando seus efeitos a esses compostos.





Atividade Anorexígena

Muitos suplementos dietéticos para perda de peso são vendidos livremente (Dwyer, Allison e Coates, 2005), no entanto, normalmente dados da sua eficácia e segurança não são estabelecidos antes de serem introduzidos no mercado (Niemann e Gay, 2003). A efedrina, um dos componentes de alguns desses suplementos, teve sua comercialização proibida nos Estados Unidos pelos seus efeitos adversos observados (Haaz et al., 2006). A efedrina age como redutor da gordura corporal pela ação da supressão do apetite e também pela estimulação do gasto de energia por oxidação de gordura (Astrup et al., 1990; Liu et al., 1995).

A sinefrina, um alcalóide de *C. aurantium* (Allison et al., 2005), possui estrutura similar à efedrina (Haaz et al., 2006). Por esse motivo, a espécie *C. aurantium* passou a ser comercializada como “alternativa segura” nos suplementos dietéticos (Fugh-Berman e Myers, 2004).

Assim como a efedrina, a sinefrina é um agente simpático indireto (Colker et al., 1999). Estudos com esses agentes mostram que eles são potentes emagrecedores, pois possuem ação no aumento da lipase hepática (Malecka-Tendera, 1993).

Em pesquisa para comprovar o efeito emagrecedor da *Citrus aurantium*, Colker e colaboradores (1999) testaram por 6 semanas grupo de pessoas, denominado como Grupo A, que receberam um complexo de 975 mg de extrato da planta (equivalente a 6% do alcalóide sinefrina), 528 mg de cafeína e 900 mg de St. John's Wort (*Hipericum perforatum* 3%). A cafeína, que é uma metilxantina (Souza e Sichieri, 2005), também é um agente termogênico (Astrup et al., 1990), e teve como papel no experimento potencializar o efeito da *C. aurantium* (Colker et al., 1999). St. John's Wort (erva de São João européia), foi utilizada como agente antidepressivo de intensidade leve (Colker et al., 1999), já que os sintomas de depressão estão relacionados com obesidade (Dipietro et al., 1992). Aos grupos controle, Colker e colaboradores (1999) administraram placebo de metilxantina ao Grupo B, e ao Grupo C nada foi utilizado. Os três grupos de pessoas foram submetidos a exercícios físicos por 45 minutos, 3 dias/semana e realização de uma dieta de 1800 Kcal/dia.

Em resultados, Colker e colaboradores (1999) observaram que o Grupo A conseguiu perder 1,4 kg do peso

corporal e obter uma redução de aproximadamente 2,9% na gordura corporal desses indivíduos. Em termos de gordura corporal real, esse mesmo grupo conseguiu reduzir 3,1 kg. No entanto, os componentes do Grupo B demonstraram somente uma tendência a perda de gordura e peso corporal e o Grupo C não obteve nenhuma redução significativa do peso (Colker et al., 1999).

Além desses resultados, Colker e colaboradores (1999) observaram também que o Grupo A obteve uma tendência à redução do colesterol total e triglicérides séricos, o que não foi observado nos outros dois grupos.

Um relato de caso feito por Gray e Wolf (2005) apontou o uso de suplemento dietético contendo *C. aurantium* por uma adolescente de 16 anos sofrendo de anorexia nervosa. Os autores concluíram que as propriedades agonistas adrenérgicas podem ter mascarado bradicardia e hipotensão, ao mesmo tempo em que promovia a perda de peso.

Bent, Padula e Neuhaus (2004) realizaram uma revisão sistemática para reunir evidências que confirmassem a segurança e eficácia no uso de *C. aurantium* para perda de peso. Os autores apontaram apenas um estudo randomizado controlado com placebo. O estudo não mostrou resultado estatisticamente significativo na perda de peso pela ação de *C. aurantium*, além de ter fornecido informação limitada sobre a segurança no seu uso.

Em testes laboratoriais feitos em ratos a fim de verificar a toxidez cardiovascular da *C. aurantium*, Calapai e colaboradores (1999) administraram às cobaias doses orais repetidas de 2,5; 5; 10 e 20 mg/kg do extrato do fruto de *C. aurantium*, com concentrações de 4% e 6% de sinefrina. Nenhum caso de alteração significativa da pressão sanguínea foi observado. Por outro lado, os mesmos autores, fizeram uma análise da atividade elétrica do miocárdio, através do eletrocardiograma. Em animais tratados com extrato do fruto de *C. aurantium*, foi verificada, após o quinto dia de experimento, arritmia ventricular com alargamento do complexo QRS. Esse efeito foi cada vez mais evidente conforme o decorrer do tempo dos experimentos, sendo observado até o último dia dos testes (Calapai et al., 1999). Calapai e colaboradores (1999) atribuíram essa arritmia ventricular, possivelmente, pela presença da sinefrina no extrato da fruta de *C. aurantium*, já que essas alterações tornaram-se evidentes conforme o aumento da concentração de sinefrina.





Na concentração de 4% do extrato da fruta, não houve caso de morte de animais. Por outro lado, foi visto uma tendência significativa da mortalidade com tratamento de extrato da fruta de *C. aurantium* na concentração de 6%. Esse resultado não foi estatisticamente significativo para concluir a mortalidade no tratamento com *C. aurantium* devido ao número reduzido de animais usados nos testes, mas sugere uma possível relação entre a mortalidade e o uso da planta (Calapai et al., 1999).

Em humanos, foram relatados casos de infarto agudo do miocárdio (Nykamp, Fackih e Compton, 2004), isquemia (Bouchard et al., 2005), angina variante (Gange et al., 2006), possivelmente associados aos suplementos contendo *C. aurantium* ou sinefrina. O aumento da pressão sanguínea foi relatado quando a *C. aurantium* foi associada à cafeína (Haller, Jacob e Benowitz, 2004).

Mais pesquisas para avaliar os efeitos toxicológicos dos suplementos dietéticos contendo *Citrus aurantium* precisam ser realizadas para que sua indicação e uso sejam feitos de forma mais segura.

Atividade Antiedematogênica

Experimentos feitos com ratos para verificação da atividade antiedematogênica de *C. aurantium* foram comprovados após as cobaias serem expostas a agentes causadores de edema (histamina e dextrana) por via intravenosa (veia cava) e em seguida tratados com extratos de córtex da planta (20% com etanol e 70% sem etanol), em dose de 10 mL/kg peso corporal. Após sete dias de tratamento, foi observada a ação esperada da planta (Valiente et al., 2008).

Foi demonstrado que a hesperidina, flavonóide encontrado no extrato, é a responsável pela diminuição da permeabilidade capilar conferindo o efeito antiedematogênico da laranja da terra (Valiente et al., 2008).

Atividade Antiespasmódica

Extratos alcoólicos de *C. aurantium* com concentrações de 2,5 e 10,0 mL/L preparados a partir de 1 parte da planta e 3,5 volumes de etanol foram testados em íleos de cobaia para verificar a atividade antiespasmódica da planta. Os espasmos foram induzidos por histamina e acetilcolina. Como resultado, a *Citrus aurantium* diminuiu significativamente a contratilidade involuntária muscular, mostrando ser mais ativa quando testada com histamina (Forster, Niklas e Lutz, 1980).

Atividade Gastroprotetora

Moraes e colaboradores (2009) estudaram a ação do óleo essencial de *C. aurantium* e do limoneno sobre a mucosa gástrica. Os autores obtiveram uma ação efetiva (99%) contra lesões induzidas por etanol absoluto e uma droga anti-inflamatória não esteroidal em ratos. A gastroproteção ocorre pelo aumento na produção de muco gástrico induzido pela manutenção dos níveis basais de PGE2.

Atividade Antitumoral

O câncer é uma doença que se consolida cada vez mais no Brasil. Estudo da estimativa de incidência da doença mostra que o melanoma, câncer de mama feminino e câncer de próstata, são os que mais acometem a população (Kligerman, 2002). As reações de oxidação celular são causadas por fatores endógenos ou exógenos que geram danos biológicos, podendo afetar as bases nitrogenadas do DNA (Cadet et al., 2003). Como resposta a esse estímulo de oxidação, essas células sofrem apoptose (morte celular), sobrevivem (Matsuzawa e Ichijo, 2005) ou sofrem reparos a fim de corrigir o dano no DNA (Gao et al., 2006). Caso esse reparo não ocorra, há uma alta probabilidade de haver uma mutação genética podendo esta ser maligna (Gao et al., 2006).

A naringina, flavonóide presente na *C. aurantium*, foi estudada, *in vitro*, por Gao e colaboradores (2006) a fim de comprovar sua atividade antitumoral nas células prostáticas cancerosas humanas. A substância 8-hidroxideoxiguanosina é altamente mutagênica, pois transverte a base nitrogenada guanina (G) em timina (T) no DNA (Lunec et al., 2002). Para avaliar os efeitos da naringina, Gao e colaboradores (2006) observaram a medida de proporção entre a 8-hidroxideoxiguanosina para desoxiguanosina, após reação de oxidação pelo sulfato ferroso. A amostra foi lavada e a naringina foi adicionada e exposta no meio de crescimento celular por 24 horas. Os autores observaram que o dano oxidativo foi dependente da dose de sulfato ferroso e atribuíram o reparo do DNA através da diminuição do dano oxidativo após a exposição da naringina.

Outros tipos de cânceres como de pulmão, cólon, mama e melanoma mostraram resposta frente aos flavonóides neoeriocitrina, hesperidina, neohesperidina, hesperitina, narirutina, neodiosmina, naringina e rutina (Manthey e Guthrie, 2002).

Jayaprakasha e colaboradores (2008) realizaram um estudo amplo do suco de laranja da terra e identifica-





ram dois terpenoides: ácido isolimônico e ácido ichanexico. Ambos demonstraram potente ação preventiva do câncer de cólon humano, em testes *in vitro*.

Embora tenham sido observadas possíveis respostas antitumorais referentes aos componentes flavonoides da *C. aurantium*, estudos necessitam ser realizados para comprovarem real efeito terapêutico anticarcinogênico.

Conclusão

Há evidências científicas que comprovam a ação terapêutica de *C. aurantium* sobre o SNC em convulsões e como sedativo, sendo o limoneno e o mirceno do óleo essencial apontados como responsáveis por esses efeitos.

Os efeitos da *Citrus aurantium* sobre os problemas respiratórios são consequência da presença de flavonóides, como a hesperidina. Mas são raros os estudos sobre esta ação. Os estudos clínicos comprovaram sua atividade em infecções respiratórias e outras, onde o efeito pode estar relacionado com a capacidade de restaurar a capilaridade vascular.

Testes *in vivo* com a hesperidina mostraram inibição da atividade do vírus da influenza A quando administrado durante a contaminação, porém não possui efeito preventivo.

A ação anorexígena de *C. aurantium* é a mais estudada, com comprovada ação da sinefrina na redução da gordura corporal. Entretanto, as pesquisas em toxicologia têm evidenciado efeitos cardiovasculares como consequência do seu uso.

A espécie *C. aurantium* tem ainda ação comprovada sobre a pele, como antiespasmódico e antitumoral.

Desta forma, conclui-se que há evidências científicas que sustentam diversos usos terapêuticos atribuídos à *C. aurantium*.

Referências

Allison, d. B.; Cutter, G.; Poehlman, E. T.; Moore, d. R. e Barnes, S. 2005 - Exactly which synephrine alkaloids does *Citrus aurantium* (bitter orange) contain? *International Journal of Obesity*, v. 29, n. 4, p. 443-446.

Alonso, J. 2007. *Tratado de fitofármacos y nutracéuticos*. Editora Corpus, Argentina.

Astrup, A.; Toubro, S.; Cannon, S.; Hein, P.; Breum, L. e Madsen J. 1990 - Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 51, n. 5, p. 759-767.

Bent, S.; Padula, A. e Neuhaus, J. 2004 - Safety and efficacy of *Citrus aurantium* for weight loss. *The American Journal of Cardiology*, v. 94, n. 10, p. 1359-1361.

Biskind, M. S. e Martin, W. C. 1954 - The use of flavonoids in respiratory infections. *American Journal of Digestive Diseases*, v. 21, n. 7, p. 177.

Biskind, M. S. e Martin W. C. 1955 - The use of citrus flavonoids in infections. II. *American Journal of Digestive Diseases*, v. 22, n. 2, p. 41-45.

Bouchard, N. C.; Howland M. A.; Greller, H. A.; Hoffman, R. S. e Nelson, L. S. 2005 - Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 80, n. 4, p. 541-545.

Brandão, M. G. L.; Zanetti, N. N. S.; Oliveira, G. R. R.; Goulart, L. O. e Monte-Mor, R. L. M. 2008 - Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 18, n. 1, p. 127-134.

Brasil 1926 - *Farmacopéia Brasileira*. Decreto nº 17.509, de 4 de novembro de 1926. Adota, como código pharmaceutico brasileiro, a Pharacopeia Brasileira, elaborada pelo Pharmaceutico Rodolpho Albino Dias da Silva. Rio de Janeiro, 04 de novembro de 1926.

Brasileiro, B. G.; Pizziolo, V. R.; Matos, D. S.; Germano, A. M. e Jamal, C. M. 2008 - Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no "Programa de Saúde da Família", Governador Valadares, MG, Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 4, p. 629-636.

Cadet, J.; Douki, T.; Gasparutto, D. e Ravanat, J.L. 2003 - Oxidative Damage to DNA: formation, measurement and biochemical features. *Mutation Research*, v. 531, n. 1-2, p. 5-23.

Calapai, G.; Firenzuoli, F.; Saitta, A.; Squadrito, F.; Arlotta, M.R.; Constantino, G. e Inferrera, G. 1999 - Antiobesity and cardiovascular toxic effects of *Citrus aurantium* extracts in the rat: a preliminary report. *Fitoterapia*, v. 79, p. 586-592.





- Carvalho-Freitas, M.I.R. e Costa, M. 2002 - Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 25, p. 1629-1633.
- Costa, A.F. 2002. *Farmacognosia*. volume 1. 6ª edição. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa.
- Costa, A.F.E.; Frota, J.G.; Lima, M.C. e Moraes, M.O. 1998 - Plantas medicinais utilizadas por pacientes atendidos nos ambulatórios do Hospital Universitário Walter Cândido da Universidade Federal do Ceará. *Pesquisa Médica Fortaleza*, v. 1, n. 2, p. 20-25.
- Colker, C.M.; Kalman, D.S.; Torina, G.C.; Perlis, T. e Street, C. 1999 - Effects of *Citrus aurantium* extract, caffeine, and St. John's Wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*, v. 60, n. 3, p. 145-153.
- Dipietro, L.; Anda, R.F.; Williamson, D.F. e Stunkard, A.J. 1992 - Depressive symptoms and weight change in a national cohort of adults. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, v. 16, n. 10, p. 745-743.
- Dwyer, J.T.; Allison, D.B. e Coates, P.M. 2005 - Dietary supplements in weight reduction. *Journal of American Dietetic Association*, v. 105, n. 1, p. 80-86.
- Forster, H.B.; Niklas, H. e Lutz, S. 1980 - Antispasmodic effects of some medicinal plants. *Planta Medica*, v. 40, n. 4, p. 309-319.
- Fugh-Berman, A. e Myers, A. 2004 - *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Experimental Biology and Medicine*, v. 229, p. 698-704.
- Gao, K.; Henning, S.M.; Niu, Y.; Youssefian, A.A.; Seram, N.P.; Xu, A. e Heber, D. 2006 - The citrus flavonoid naringenin stimulates DNA repair in prostate cancer cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v.17, n. 2, p. 89-95.
- Gange, C.A.; Madias, C.; Felix-Getzik, E. M.; Weintraub, A. R. e Mark Estes III, N. A. 2006 - Variant angina associated with bitter orange in a dietary supplement. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 81, n. 4, p. 545-548.
- Gray, S. e Woolf, A.D. 2005 - Citrus aurantium used for weight loss by an adolescent with anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health*, v. 37, n. 5, p. 414-415.
- Haaz, S.; Fontaine, K. R.; Cutter, G.; Limdi, N.; Perumean-Chaney, S. e Allison, D. B. 2006 - *Citrus aurantium* and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obesity Reviews*, v. 7, n. 1, p. 79-88.
- Haller, C. A.; Jacob, P. e Benowitz, N. L. 2004 - Enhanced stimulant and metabolic effects of combined ephedrine and caffeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 75, n. 4, p. 259-273.
- He, X.; Lian, L.; Lin, L. e Bernart, M. W. 1997 - High-performance liquid chromatography–Electrospray Mass Spectrometry in Phytochemical Analysis of Sour Orange (*Citrus aurantium* L.). *Journal of Chromatography A*, v. 791, p. 127-134.
- Jayaprakasha, G.K.; Mandadi, K.K.; Poulouse, S.M.; Jadegoud, Y.; Nagana Gowda, G.A. e Patil, B. S. 2008 - Novel triterpenoid from *Citrus aurantium* L. possesses chemopreventive properties against human colon cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 11, p. 5939-5951.
- Kawaii, S.; Tomono, Y.; Katase, E.; Ogawa, K. e Yano, M. 1999 - Quantitation of flavonoid constituents in citrus fruit. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 47, n. 9, p. 3565-3571.
- Kligerman, J. 2002 - Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 2002. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 2, p. 175-179.
- Leite, M.P.; Fassin Jr., J; Baziloni, E.M.F.; Almeida, R.N.; Mattei, R. e Leite, J.R. 2008 - Behavioral effects of essential oil of *Citrus aurantium* L. inhalation in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, p. 661-666.
- Liu, Y. L.; Toubro, S.; Astrup, A. e Stock, M. J. 1995 - Contribution of beta 3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, v. 19, n. 9, p. 678-685.
- Lunec, J.; Holloway, K. A.; Cooke, M. S.; Faux, S.; Griffiths, H. R. e Evans, M. D. 2002 - Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine: redox regulation of DNA repair in vivo? *Radical Biology and Medicine*, v. 33, n. 7, p. 875-885.
- Malecka-Tendera, E. 1993 - Effect of ephedrine and theophylline on weight loss, resting energy expenditure and lipoprotein lipase activity in obese over-fed rats.





International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, v. 17, n. 6, p. 343-347.

Manthey, J.A. e Guthrie, N. 2002 - Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 50, n. 21, p. 5837-5843.

Martins, E.R.; Castro, D.M.; Castellani, D.C. e Dias, J. E. 1998. *Plantas medicinais*. Editora UFV, Viçosa.

Matsuzawa, A. e Ichijo, H. 2005 - Stress-responsive protein kinases in redox-regulated apoptosis signaling. *Antioxidants and Redox Signalling*, v. 7, n. 3-4, p. 472-481.

Medeiros, M.F.T.; Fonseca, V.S. e Andreato, R. H. P. 2004 - Plantas medicinais e seus usos pelos sítiantes da Reserva Rio das Pedras, Mangaratiba, RJ, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, v. 18, n. 2, p. 391-399.

Medeiros, M. F. T.; Senna-Valle, L.; Andreato, R. H. P. e Fernandes, L. R. R. M. V. 2007 - Informações estratégicas geradas através do estudo de patentes de plantas medicinais citadas pelos sítiantes da Reserva Rio das Pedras, Mangaratiba, Rio de Janeiro. *Revista de Biologia Neotropical*, v. 4, n. 2, p. 139-147.

Moraes, T.M.; Kushima, H.; Moleiro, F. C.; Santos, R.C.; Rocha, L.R.M.; Marques, M.O.; Vilegas, W. e Hiruma-Lima, C.A. 2009 - Effects of limonene and essential oil from *Citrus aurantium* on gastric mucosa: Role of prostaglandins and gastric mucus secretion. *Chemical-Biological Interactions*, v. 180, n. 3, p. 499-505.

Niemann, R.A. e Gay, M.L. 2003 - Determination of ephedrine alkaloids and synephrine in dietary supplements by column-switching cation exchange high-performance liquid chromatography with scanning-wavelength ultraviolet and fluorescence detection. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, v. 51, n. 19, p. 5630-5638.

Nykamp, D. L.; Fackih, M. N. e Compton, A. L. 2004 - Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 38, n. 5, p. 812-816.

Quer, P.F. 1999 - *Plantas medicinais* – El dioscórides renovado. Editora Península, Espanha.

Pultrini, A. M.; Galindo, L. A. e Costa, M. 2006 - Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life Science*, v. 78, n. 15, p. 1720-1725.

Reis, M.C.P.; Pereira, M.T.C.L.; Haefeli, A.M.P.; Leda, P.H.O.; Amorim, H.F. e Boorhem, R.L. 2002 - *Memento terapêutico* – Programa de fitoterapia. Rio de Janeiro: Secretaria Municipal de Saúde – Programa Estadual de Plantas Medicinais.

Saad, G.A.; Léda, P.H.O.; Sá, I.M. e Seixlack, A.C.C. 2009 - *Fitoterapia Contemporânea: tradição e ciência na prática clínica*. Elsevier, Rio de Janeiro.

Saha, R. K.; Takahashi, T. e Suzuki, T. 2009 - Glucosyl hesperidin prevents influenza A virus replication in vitro by inhibition of viral sialidase. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 32, n. 7, p. 1188-1192.

Santana, D.L.; Preza, D.L.C.; Assis, J.G.A. e Guedes, M.L.S. 2008 - Plantas com propriedades terapêuticas utilizadas na comunidade de Campos, Amélia Rodrigues, Bahia, Brasil. *Magistra*, v. 3, n. 20, p. 218-230.

Simões, M. C.; Mentz, A. L.; Schenkel, P. E.; Nicolau, M. e Bettega, J.R. 1998 - *Plantas da medicina popular do Rio Grande do Sul*. 5ª edição. Editora UFRGS, Porto Alegre.

Souza, R.A.G. e Sichieri, R. 2005 - Consumo de cafeína e prematuridade. *Revista de Nutrição*, v. 18, n. 5, p. 643-650.

Teixeira, E.R. e Nogueira, J.F. 2005 - O uso popular das ervas terapêuticas no cuidado com o corpo. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 26, n. 2, p. 231-241.

Vale, T.G.; Furtado, E.C.; Santos Jr., J.G. e Viana, G.S.B. 2002 - Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Phytomedicine*, v. 9, n. 8, p. 709-714.

Valiente, M.A.A.; Mesa, M.G.; Lazo, G.G.; Hernández, D.S.; Sol, D.D. e Dávila, R.L. 2008 - Acción anti-edemagénica de los extractos de corteza del fruto de *Citrus sinensis* L. y *Citrus aurantium* L. en modelo de hiperpermeabilidad vascular en ratas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales [version on line]*, v. 13, n. 4.

Veiga Junior, V.F.; Pinto, A.C. e Maciel, M.A.M. 2005 - Plantas medicinais: cura segura? *Química Nova*, v. 28, n. 3, p. 519-528.

Vendruscolo, G.S. e Mentz, L.A. 2006 - Estudo da ocorrência das citações de uso e importância das espécies e famílias utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, RS, Brasil. *Acta Botanica Brasilica*, v. 20, n. 2, p. 367-382.

Recebido em Agosto de 2011. Aceito em Janeiro de 2012

