

DOENÇAS METABÓLICAS E FRUTAS CÍTRICAS

Data de aceite: 01/09/2023

Laura Smolski dos Santos

Farmacêutica, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7787259736067752>

Rafaela da Rosa Recktenwald

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/5991853912930143>

Esther Brandolt Goldemberg

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8572974579902530>

Rafael Tamborena Malheiros

Fisioterapeuta, Doutor em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil <http://lattes.cnpq.br/4079663494667647>

Silvia Muller de Moura Sarmento

Biomédica, Patologista Clínica e Doutoranda pelo Programa Multicêntrico de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus

Uruguaiiana, RS, Brasil <http://lattes.cnpq.br/6978359527952267>

Gênifer Erminda Schreiner

Licenciada em Ciências Biológicas, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4063695224854057>

Elizandra Gomes Schmitt

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil <http://lattes.cnpq.br/2792328420536809>

Gabriela Escalante Brites

Farmacêutica pela Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8380109160433969>

Ana Carolina de Oliveira Rodrigues

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3637295549272950>

Luana Tamires Maders

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2703636407254407>

Camila Berny Pereira

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3048475599964049>

Vanusa Manfredini

Farmacêutica Bioquímica, Doutorado em Biologia Celular e Molecular (UFRGS), Docente do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7062274179396656>

RESUMO: As doenças metabólicas são cada vez mais frequentes no mundo todo, sendo caracterizadas como uma união de fatores que aumentam a chance de desenvolvimento de diversas doenças, como Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensão, obesidade e dislipidemias que estão relacionadas com o aumento do risco de doenças cardiovasculares. Com o diagnóstico precoce e o tratamento realizado de maneira correta, espera-se que não ocorra o agravamento dessas doenças. Nesse contexto, procuram-se sempre novas alternativas para o tratamento ou auxílio dessas patologias, incluindo o maior consumo de frutas e vegetais. As frutas cítricas possuem diversas propriedades benéficas, principalmente ligadas as substâncias bioativas presentes nelas, como por exemplo, os flavonóides. Já existem diversos estudos que demonstram essas relações benéficas no consumo de frutas cítricas com as doenças metabólicas, como com o pomelo (*Citrus máxima*), limão (*Citrus limon*), laranja Moro (*Citrus sinensis L. osbeck*) e a laranja doce (*Citrus sinensis*). É importante que os hábitos de vidas das pessoas com doenças metabólicas sejam saudáveis, e as frutas cítricas auxiliam nesse objetivo.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças metabólicas; Frutas cítricas; Flavonoides.

ABSTRACT: Metabolic diseases are increasingly common worldwide, being characterized as a combination of factors that increase the chance of developing various diseases, such as Type 2 Diabetes Mellitus, hypertension, obesity and dyslipidemias that are related to increased risk of diseases cardiovascular. With early diagnosis and treatment carried out correctly, it is hoped that these diseases will not worsen. In this context, always look for new alternatives for the treatment or aid of these pathologies, including greater consumption of fruits and vegetables. Citrus fruits have several chemical properties, mainly the bioactive substances present in them, such as flavonoids. There are already several studies that demonstrate these satisfactory relationships in the consumption of citrus fruits with metabolic diseases, such as pomelo (*Citrus maxima*), lemon (*Citrus limon*), Moro orange (*Citrus sinensis L. osbeck*) and sweet orange (*Citrus sinensis*). It is important that the life habits of people with metabolic diseases are healthy, and citrus fruits help in this objective.

KEYWORDS: Metabolic diseases; citrus fruits; Flavonoids.

1 | DOENÇAS METABÓLICAS

As doenças metabólicas são caracterizadas como uma união de fatores considerados de risco que agem coletivamente aumentando a chance de se desenvolver patologias como a diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão e obesidade, associadas a um aumento do perfil lipídico e de doenças cardiovasculares. Na sociedade moderna, as doenças metabólicas são cada vez mais frequentes e estão intimamente atreladas ao estilo de vida sedentário e a má alimentação. (ROBERTS, ANDREA e BARNARD, 2014; BONOMINI, RODELLA e REZZANI, 2015; SANTOS e ANDRADE, 2022).

O Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é responsável pela grande maioria dos casos de Diabetes (90%), onde a insulina começa sendo ineficaz, causando um aumento da sua produção a fim de manter o equilíbrio da glicose, porém, com o tempo, a produção de insulina decai, causando o aumento da glicose, chamada hiperglicemia, e a resistência da insulina. Essa doença acomete, principalmente, indivíduos acima de 45 anos, no entanto, devido ao aumento dos índices de obesidade e sedentarismo, vem crescendo os números de crianças, adolescentes e adultos jovens afetados (GOYAL e JIALAL, 2023). A insulina é um hormônio de células beta pancreáticas, que é secretado quando há o aumento de glicose no sangue, sendo responsável por diminuir o excesso de glicose presente no sangue, Já o glucagon é um hormônio de células alfa pancreáticas, que faz o efeito contrário da insulina, pois é responsável por manter os níveis de glicose sanguíneos durante condições de jejum, estimulando uma produção de glicose pelo fígado. Ou seja, quando a glicose no sangue fica muito abaixo do normal, a secreção de glucagon aumenta (STEPHEN et al., 2004).

A hipertensão arterial é considerada como uma alteração cardiopulmonar crônica, que acontece devido a proliferação celular e fibrose nas pequenas artérias pulmonares, podendo também ser chamada de hipertensão arterial pulmonar. Com isso, vai ocorrer um progressivo aumento da resistência vascular pulmonar (LAU et al., 2017).

A obesidade, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é definida como o acúmulo de gordura corporal elevado, podendo assim, prejudicar a saúde, tendo como principal causa o desequilíbrio gerado pelo consumo e gasto de calorías. A energia em excesso é armazenada no tecido adiposo, nos adipócitos, na forma de triacilglicerol, porém, sabe-se que o número de adipócitos são definidos na infância, ou seja, o principal mecanismo para o desenvolvimento da obesidade é a hipertrofia desses adipócitos (FRANCISQUELLI, NASCIMENTO e CORRÊA, 2015). Considerada também como uma condição multifatorial complexa, com relação a alimentação rica em lipídeos e carboidratos e alimentos ultraprocessados, associados ao sedentarismo (OLIVEIRA et al., 2020). A obesidade pode também levar a um grau inflamatório crônico, de baixo grau, devido a um aumento de marcadores inflamatórios, e provavelmente está relacionado a um

desequilíbrio na homeostase dos adipócitos, que acabam liberando mediadores e iniciando um processo inflamatório, contribuindo para o aumento de patologias como DM2 e doenças cardiovasculares (KARCZEWSKI et al., 2018)

As dislipidemias, que são a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, que são uma quantidade elevada de lipídeos no sangue, e, na maioria dos casos, são complementares a dieta, obesidade, medicamentos ou outros mecanismos que perturbam o metabolismo das lipoproteínas. Níveis elevados de ácidos graxos livres diminuem a atividade da lipoproteína lipase, e o aumento da síntese de VLDL no fígado inibe a lipólise de quilomícrons, assim causando a hipertrigliceridemia. Valores elevados de particular de LDL estão relacionados com o aumento da chance de desenvolver doenças cardiovasculares (JUNGE e CHOI, 2014; GARG e SINHA, 2007).

2 | DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS METABÓLICAS

O diagnóstico da DM2 padrão ouro é feito avaliando os níveis de glicose plasmáticos, que não devem exceder de 126mg/dL, mas também são feitos outros testes, como o teste de tolerância oral a glicose (TOTG), onde se ingere glicose por via oral, que se forem encontrados valores maiores ou iguais a 200mg/dL após 2 horas são considerados diabéticos, e a hemoglobina glicada (HbA1c), pois quanto maior os níveis de glicose estiverem presentes no sangue, maior será também a ligação dela com a hemoglobina, avaliando o nível de glicose nos últimos 3 meses, sendo considerado com DM2 valores iguais ou acima de 6,5% de HbA1c. O tratamento farmacológico é feito utilizando medicamentos sozinhos ou em combinações, com classes que aumentam a secreção de insulina, sensibilizadores de insulina, moduladores de peptídeo semelhante ao glucagon (GLP1) ou com a aplicação de insulina (DEFRONZO et al., 2015; PETERSMAN et al., 2019).

O diagnóstico de hipertensão é feito em consultório, quando medidas seguidas correspondem a valores iguais ou maiores que 140/90 mmHg. Precisam ser realizadas no mínimo 3 medições diárias, onde a pessoa deve ficar em repouso sentada de 3 a 5 minutos antes da aferição, e o intervalo entre as aferições devem ser realizadas de 1 a 2 minutos. O tratamento farmacológico é feito com a utilização de um medicamento ou a combinação de 2 ou mais medicamentos, sendo os de primeira escolha os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II subtipo 1 (AT1), bloqueadores dos canais de cálcio de longa duração e diuréticos tiazídicos. Já o tratamento não-farmacológico envolve uma dieta com baixo teor de sal, dieta equilibrada e prática de exercícios físicos, evitando o hábito de fumar e o consumo de álcool (JORDAN, KURSCHAT e REUTER, 2018).

A obesidade é determinada pelos valores do índice de massa corporal (IMC), o qual divide o peso em kg pelo quadrado da altura em metros. Sendo assim, são considerados obesos os que obtêm um valor maior que 30. O tratamento não-farmacológico é a mudança

dos hábitos de vida, com menor ingestão de calorias e a prática de exercícios físicos regularmente, e o tratamento farmacológico envolve substâncias que auxiliam na redução do peso, porém deve ser feito concomitantemente com a mudança dos hábitos (BRASIL, 2009).

Para o diagnóstico das dislipidemias, é necessário exames laboratoriais em jejum de 12h. É considerado colesterol total alto quando os níveis de colesterol total estão acima de 240mg/dL, níveis de triglicerídeos estão acima de 200mg/dL, níveis de LDL estão acima de 160mg/dL e níveis de HDL estão abaixo de 40mg/dL. O tratamento, primeiramente, deve ser focado em hábitos de vida saudável, como uma dieta balanceada, prática de exercícios físicos, evitar tabagismo e bebidas alcoólicas e manter um peso ideal, porém, quando apenas isso não for o suficiente, é indicado o uso de medicamentos hipolipemiantes (KOPIN e LOWENSTEIN, 2017).

3 I FRUTAS CÍTRICAS E A RELAÇÃO COM AS DOENÇAS METABÓLICAS

Diversos estudos demonstram que o maior de consumo de frutas e vegetais estão associados a um menor risco de DM2 e doenças cardiovasculares, que tem como fatores de risco a hipertensão, obesidade e dislipidemias. Tais doenças estão relacionadas com uma inflamação sistêmica de baixo grau causada pelo estresse oxidativo, presente na maioria das doenças crônicas, caracterizado pelo desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e atuação dos sistemas de defesa no organismo. Com isso, os compostos bioativos, presentes em frutas e vegetais desintoxicam as células dos radicais livres, ajudando a diminuir a ocorrência dessas doenças (SAINI et al., 2022; SANTOS e ANDRADE, 2022).

Propriedades benéficas das frutas cítricas tem sido associadas principalmente aos altos níveis de ácido ascórbico (vitamina C) e flavonóides, principalmente flavanonas, um metabólito secundário. *Citrus*, gênero *Citrus* L. da família Rutaceae, subfamília Aurantioideae, é uma das culturas frutíferas mais importantes, incluindo pomelo, laranja e limão (MARHUENDA, 2019; SAINI et al., 2022).

Atualmente os flavonoides são considerados como substâncias fitoquímicas, ou seja, substâncias encontradas em vegetais e frutas comestíveis e que exibem potencial para modular o metabolismo de maneira favorável a prevenção de doenças crônicas e degenerativas (TRIPOLI et al, 2007).

Os flavonoides cítricos como a naringenina, hesperidina, nobiletina e tangeretina são promissores para o tratamento de desregulação metabólica, pois a naringenina e a nobiletina diminuem o excesso de lipídeos hepáticos, evitando assim a produção elevada de lipoproteínas, atenuam a inflamação nos tecidos e também normalizam a sensibilidade a insulina, associados a doença metabólica. A naringenina (4,5,7-trihidroxi-flavanona) é um composto amargo e incolor abundante em frutas cítricas, que contém 2 anéis aromáticos

unidos por uma cadeia linear de 3 carbonos (C6-C3-C6) que forma um heterociclo oxigenado, que contém uma cadeia saturada de 3 carbonos e um átomo de oxigênio no carbono 4, mostrada na figura 1 (ASSINI, MULVIHILL e HUFF, 2013; HARTOGH e TSIANI, 2019).

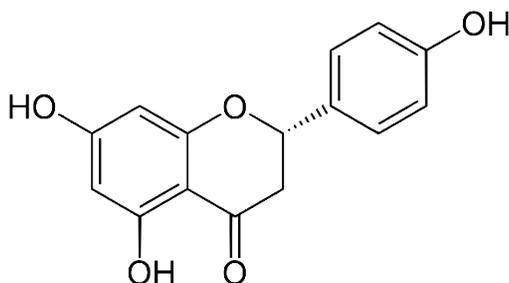


Figura 1: Molécula da Naringenina.

Fonte: adaptado de Hartogh e Tsiani, 2019.

3.1 Pomelo (*Citrus máxima*)

O Pomelo (*Citrus máxima*), mostrado na figura 2, é uma fruta originária do Sudeste asiático e cultivada em regiões tropicais, sendo considerada a maior fruta entre os cítricos, sendo globosa, apresenta de 11-14 segmentos em forma de pêra, sua polpa varia entre branco a rosado e apresenta um sabor adocicado-ácido. Os frutos, usados tradicionalmente como estimulante cardíaco e digestivo, apresentam compostos fitoquímicos com propriedades antioxidantes (flavonóides, carotenóides, limonóides, licopeno, polifenóis e vitaminas) que são os responsáveis pelos efeitos protetores contra doenças crônicas, como DM2 e dislipidemias. (DI MAJO et al., 2005; KHARJUL et al, 2012).



Figura 2: Pomelo (*Citrus máxima*)

Fonte: adaptado de Sapkota, Devkota e Poudel, 2022.

O estudo de Cordenonsi e colaboradores (2017) mostrou que o principal flavonóide presente no Pomelo é a naringenina. Estudos de Sapkota e colaboradores (2022) trouxeram que o Pomelo contém atividades antidiabéticas, pois os níveis de glicose foram encontrados normalizados nos grupos tratados pelo extrato das folhas, enquanto que no grupo controle e no grupo indução de DM2 por Estreptozotocina e por Aloxana em ratos e camundongos, respectivamente, e os níveis de proteína C reativa (PCR), perfil lipídico e aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram considerados inibidos pelo extrato da folha. Com isso, pontuaram que essa fruta possui um potencial cardioprotetor e que a atividade antioxidante auxilia na defesa contra distúrbios metabólicos. Nesse mesmo estudo, mostraram que houve redução do peso nos ratos, após indução da obesidade por meio de dieta de cafeteria e por meio de Olanzapina, demonstrando uma atividade anti-obesidade.

3.2 Limão (*Citrus limon*)

O limão (*Citrus limon*), mostrado na figura 3, são frutas cítricas ovais com pele lisa e porosa, originário da Ásia, algumas frutas possuem uma extremidade pontiaguda enquanto outros possuem base arredondada, com coloração de amarelo esverdeado a amarelo brilhante. Seu uso é principalmente feito suco através da polpa ou utilizadas raspas da casca para culinária (MOHANAPRIYA, RAMASWAMY e RAJENDRAN, 2013).

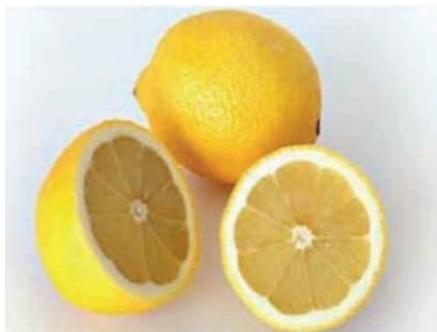


Figura 3: Limão (*Citrus limon*)

Fonte: adaptado de Mohanapriya et al. 2022.

O estudo de Ajugwo (2012), onde ratos foram induzidos a hipercolesterolemia e após isso foram tratados com sucos de limão e lima separados e também associados, mostraram que os todos esses grupos obtiveram uma diminuição nos níveis de colesterol total e também uma diminuição significativa no peso dos animais.

3.3 Laranja moro (*Citrus sinensis* L. osbeck)

A laranja Moro (*Citrus sinensis* L. osbeck), mostrado na figura 4, é originária da Itália, conhecida também como laranja sanguínea, por ter a coloração vermelha, devido as antocianinas presentes na fruta, sendo rica em compostos fenólicos e vitamina C, tendo

capacidade antioxidante por inibir a peroxidação lipídica e modular a inflamação quando ocorre o excesso de tecido adiposo, sendo utilizada como regulador de peso. (RODRIGUES et al., 2020).



Figura 4: Laranja moro (*Citrus sinensis* L. osbeck)

Fonte: adaptado Zhang et al. 2022.

Nos estudos de Magalhães e colaboradores (2021), onde os ratos foram tratados com suco da laranja Moro, enquanto o grupo controle recebeu água, que foram induzidos a DM2, o ganho de peso foi menor no grupo tratado com o suco. Mostrou também diminuições nos níveis de colesterol total, colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e aumento nos níveis do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), o que foi atribuído as flavanonas possuem habilidade de reduzir o colesterol aumentando a atividade dos receptores de LDL, que assim, conseguem captar as lipoproteínas do plasma, reduzindo suas concentrações.

3.4 Laranja (*Citrus sinensis*)

Citrus sinensis, denominada laranja doce (figura 5), é uma fruta originária do sul da China. Sendo considerada uma das frutas mais populares do mundo, a laranja doce geralmente contém uma polpa doce e várias sementes dentro, com polpa formada geralmente por 11 segmentos de suco, com sabor variando do doce ao azedo. Essa fruta contém casca, folhas e suco com diversos tipos de compostos químicos, incluindo os flavonoides (MANNUCCI et al., 2018; HERNANDEZ et al., 2016).



Figura 5: Laranja doce (*Citrus sinensis*)

Fonte: Ladaniya, 2023.

No estudo de Kumar e Bhaskar (2015), mostrou que, utilizando o extrato de *Citrus sinensis* em ratos, obtiveram uma redução considerável dos parâmetros lipídicos, também aumentando os níveis do colesterol HDL, sugerindo um possível efeito cardioprotetor do extrato. Houve a diminuição da glicose sanguínea em ratos diabéticos que foram induzidos por Streptozotocina, sendo similar a diminuição causada pelo medicamento Glibenclamida, podendo ser pelo fato de que algumas células beta pancreáticas que sobreviveram a indução de Streptozotocina foram estimuladas pelos componentes do extrato, liberando então a insulina.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os índices de pessoas acometidas pelas doenças metabólicas vêm aumentando a cada ano, sendo que essas doenças podem surgir por diversos fatores, e o tratamento não-farmacológico, por meio de uma alimentação equilibrada com frutas e vegetais se torna cada vez mais necessário. Diversas frutas cítricas já foram amplamente estudadas sobre seus efeitos, sendo promissoras para amenizar os impactos causados por tais doenças. Com isso, podemos notar que há uma alta procura por substâncias de origem natural, para auxiliar no tratamento de doenças metabólicas.

REFERÊNCIAS

AJUGWO, A. et al. Nutritional value of lime and lemon in hypercholesterolaemic induced rats. **Asian Journal of Medical Science**, v. 3, p. 13-16, 2012.

ASSINI, J. M.; MULVIHILL, E. E.; MURRAY, H. Citrus flavonoids and lipid metabolism. **Current Opinion**, v. 24, n. 1, 2013.

BONOMINI, F.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. **Aging and Disease**, v. 6, n. 2, p. 109–120, 2015.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Biblioteca Virtual em Saúde. Obesidade, 2009. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/dicas/215_obesidade.html. Acesso em: 09 ago 2023.

CORDENONSI, L. M. et al. Study of Flavonoids presente in Pomelo (*Citrus máxima*) by DSC, UV-VIS, IR, ¹H AND ¹³C NMR AND MS. **Drug Analytical Research**, v. 1, p. 31-37, 2017.

DEFRONZO, R. A. et al. Type 2 diabetes mellitus. **Nature reviews disease primers**, v. 1, 2015.

DI MAJO, D., G. M.; GUARDIA, L., M., TRIPOLI, E., Giammanco, S., & Finotti, E. Flavanones in citrus fruit: Structure–antioxidant activity relationships. **Food Research International**, v. 38, p. 1161–1166, 2005.

FAVELA-HERNÁNDEZ, J. M. et al. Chemistry and Pharmacology of *Citrus sinensis*. **Molecules**, v. 21, n. 2, 2016.

FRANCISQUELLI, F.V.; NASCIMENTO, A. F.; CORRÊA, C. R. Obesity, inflammation and metabolic complications. **Nutrire**, v. 40, n. 1, p. 81-89, 2015.

GARG, A.; SIMHA, V. Update on Dyslipidemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 5, p. 1581-1589, 2007.

GOYAL, R.; JIALAL, I. Type 2 Diabetes. 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. **StatPearls Publishing**; 2023. PMID: 30020625.

HARTOGH, D. J. D.; TSIANI, E. Antidiabetic Properties of Naringenin: A Citrus Fruit Polyphenol. **Biomolecules**, v. 9, n. 3, 2019.

JORDAN, J.; KURSCHAT, C.; REUTER, H. Arterial Hypertension. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 115, p. 557-568, 2018.

JUNGE, U. J.; CHOI, M. S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184-6223, 2014.

KARCZEWSKI, J. et al. Obesity and inflammation. **European Cytokine Network**, v. 29, n. 3, p. 83-94, 2018.

KHARJUL, A.; VILEGAVE, K. ; CHANDANKAR, P. ; GADIYA, M. Pharmacognostic investigation on leaves of *Citrus maxima* (Burm.) Merr. (Rutaceae). **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.3, n.12, p.1000 - 1005, 2012.

KOPIN, L.; LOWENSTEIN, C. J. Dyslipidemia. **Annals of Internal Medicine**, v. 167, n. 11, 2017.

KUMAR, P. R. Z. A.; BHASKAR, A. Evaluation of antihyperglycaemic and antihyperlipidemic activity of *Citrus sinensis* peel extract on streptozotocin-induced diabetic rats. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, v. 35, p. 448-453, 2015.

LADANIYA, M. Citrus fruit: Biology, Technology and Evaluation LADANIYA, M. Commercial fresh citrus cultivars and producing countries. Nagpur, Índia. **Academic Press**, 2023, p. 23-91.

LAU, E. M. T. et al. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. **Nature reviews cardiology**, v. 14, p. 603-314, 2017.

MAGALHÃES, M. L. et al. Effects of Moro orange juice (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) on some metabolic and morphological parameters in obese and diabetic rats. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 101, p. 1053-1064, 2020.

MALLICK, N.; KHAN, R. A. Effect of *Citrus paradisi* and *Citrus sinensis* on glycemic control in rats. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 3, p. 60-64, 2015.

MANNUCCI, C. et al. Clinical Pharmacology of *Citrus aurantium* and *Citrus sinensis* for the Treatment of Anxiety. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.

MARHUENDA, J. Citrus and health. SAJID, M.; AMANULLAH. Citrus: health benefits and production Tecnology. London, United Kingdom: **IntechOpen**, 2019, p. 3-18.

MOHANAPRIYA, M.; RAMASWAMY, L.; RAJENADRAN, R. HEALTH AND MEDICINAL PROPERTIES OF LEMON(CITRUS LIMONUM). **International Journal Of Ayurvedic And Herbal Medicine**, v. 3, n. 1, p. 1095-1100, 2013.

OLIVEIRA, C. B. C. et al. Obesity: Inflammation and Bioactive Compounds. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-5, 2020.

PETERSMANN, A. et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 127, p. S1-S7, 2019.

ROBERTS, C.; ANDREA, H.; BARNARD, J. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. **Comprehensive Physiology**, v. 3, n. 1, p. 1–58, 2014.

RODRIGUES, B. A. et al. Heart structure, serum cholesterol, and adiposity of rats treated with a hypercaloric diet: effectiveness of *Citrus sinensis* (L.) Osbeck and swimming. **Ciência Animal Brasileira**, v. 21, 2020.

SAINI, R. K. et al. Bioactive Compounds of Citrus Fruits: A Review of Composition and Health Benefits of Carotenoids, Flavonoids, Limonoids, and Terpenes. **Antioxidants**, v. 11, n. 2, 2022.

SANTOS, I. DA C.; ANDRADE, L. G. DE. O PAPEL DOS ANTIOXIDANTES NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 3, p. 906–916, 2022.

SAPKOTA, B.; DEVKOTA, H. P.; POUDEL, P. *Citrus maxima* (Brum.) Merr. (Rutaceae): Bioactive Chemical Constituents and Pharmacological Activities. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, 2022.

TRIPOLI. Citrus Flavonoids: Molecular Structure, Biological Activity and Nutritional Properties: A Review. **Food Chemistry**, v. 104, p. 466-479, 2007.

ZHANG, W. et al. Peel Essential Oil Composition and Antibacterial Activities of Citrus x sinensis L. Osbeck 'Tarocco' and Citrus reticulata Blanco. **Horticulturae**, v. 8, n. 9, 2022.