

## CAPÍTULO 4

# PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADES ANTIBACTERIANA, TOXICOLÓGICA E POTENCIAL MODULADOR DO ÓLEO E EXTRATOS *Citrus bergamia* (Risso & Poiteau): UMA REVISÃO

---

*Data de submissão: 11/11/2024*

*Data de aceite: 10/01/2025*

**Cicero Lucas Marques de Macedo**

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,  
Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil

**José Weverton Almeida-Bezerra**

Universidade Regional do Cariri, Crato,  
Ceará, Brasil

**José Thyálisson da Costa Silva**

Universidade Regional do Cariri, Crato,  
Ceará, Brasil

**Rafael de Carvalho Mendes**

Faculdade de Medicina Estácio de  
Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte,  
Ceará, Brasil

**Rita Helanny Viana Eugenio**

Universidade Regional do Cariri, Crato,  
Ceará, Brasil

**Maria Hellena Garcia Novais**

Universidade Regional do Cariri, Crato,  
Ceará, Brasil

**Adrielson José da Silva**

Universidade Regional do Cariri, Crato,  
Ceará, Brasil

**Francisca de Fátima Silva de Sousa**

Universidade Regional do Cariri, Crato,  
Ceará, Brasil

**Eveline Naiara Nuvens Oliveira**

Hospital Regional do Cariri, Juazeiro do  
Norte, Ceará, Brasil

**Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues**

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,  
Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil

**Tassia Thaís Al Yafawi**

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,  
Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil

**José Walber Gonçalves Castro**

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,  
Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil

**RESUMO:** Este trabalho apresenta uma revisão bibliográfica sobre o perfil químico, atividades antibacteriana, toxicológica e potencial modulador do óleo e extratos de *Citrus bergamia* (Risso & Poiteau). A fitoterapia, destacada por oferecer alternativas terapêuticas naturais com menos efeitos adversos, tem sido amplamente utilizada em várias condições de saúde. *Citrus bergamia*, ou bergamota, é uma planta da família Rutaceae, rica em compostos bioativos, como polifenóis e compostos voláteis, que incluem flavonóides, limoneno, linalol e acetato de linalina. A metodologia utilizada foi uma revisão integrativa de literatura, incluindo artigos publicados entre 2018 e 2024. Os dados foram coletados em bases como PubMed e Google Acadêmico, utilizando termos-chave relacionados à bergamota e suas atividades biológicas. Foram analisados estudos sobre o potencial antibacteriano do óleo essencial da casca da fruta, que demonstrou eficácia contra bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*. Além disso, o óleo e os extratos da bergamota também exibiram propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas. Os resultados sugerem que *Citrus bergamia* possui grande potencial terapêutico, sendo uma alternativa promissora no combate a infecções resistentes a antibióticos e outras condições de saúde, devido às suas atividades biológicas diversificadas. Conclui-se que os compostos derivados da bergamota podem desempenhar um papel relevante no desenvolvimento de novos tratamentos farmacêuticos e alimentícios baseados em produtos naturais.

**PALAVRAS-CHAVES:** Citrus bergamia, Fitoquímica, Plantas medicinais

## CHEMICAL PROFILE AND ANTIBACTERIAL, TOXICOLOGICAL AND POTENTIAL MODULAR ACTIVITIES OF CITRUS BERGAMIA OIL AND EXTRACTS (RISSO & POITEAU): A REVIEW

**ABSTRACT:** This paper presents a literature review on the chemical profile, antibacterial and toxicological activities, and modulatory potential of *Citrus bergamia* oil and extracts (Risso & Poiteau). Phytotherapy, known for offering natural therapeutic alternatives with fewer adverse effects, has been widely used in various health conditions. *Citrus bergamia*, or bergamot, is a plant of the Rutaceae family, rich in bioactive compounds, such as polyphenols and volatile compounds, which include flavonoids, limonene, linalool, and linalin acetate. The methodology used was an integrative literature review, including articles published between 2018 and 2024. Data were collected from databases such as PubMed and Google Scholar, using key terms related to bergamot and its biological activities. Studies on the antibacterial potential of the essential oil from the fruit peel were analyzed, which demonstrated efficacy against bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Listeria monocytogenes*. Furthermore, bergamot oil and extracts also exhibited antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties. The results suggest that Citrus bergamia has great therapeutic potential, being a promising alternative in the fight against antibiotic-resistant infections and other health conditions, due to its diverse biological activities. It is concluded that compounds derived from bergamot may play a relevant role in the development of new pharmaceutical and food treatments based on natural products.

**KEYWORDS:** Citrus bergamia, Phytochemistry, Medicinal plants

## INTRODUÇÃO

A fitoterapia tem ganhado destaque como uma abordagem terapêutica alternativa, oferecendo uma série de benefícios em comparação com os medicamentos convencionais. Reconhecidos por sua menor incidência de efeitos adversos, os medicamentos fitoterápicos têm conquistado a confiança tanto de médicos quanto de pacientes. Sua utilização abrange uma ampla variedade de condições de saúde, abrangendo desde o tratamento do câncer até distúrbios hepáticos, proporcionando uma opção natural e acessível (Guo *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2021a). A partir disso, a diversidade e distribuição geográfica da família Rutaceae oferecem um vasto campo de estudo para a fitoterapia. Muitas espécies dentro dessa família têm sido tradicionalmente utilizadas como fontes de medicamentos em diversas culturas ao redor do mundo. A floração em plantas perenes é influenciada por diversos fatores, como a carga de frutos e as condições ambientais. Além disso, a relação entre a carga de frutos e o processo de floração em plantas perenes podem alterar componentes ativos e conseqüentemente o seu uso como fitoterápico, vindo a depender das características da espécie (Junior *et al.*, 2023; Mesejo *et al.*, 2021).

Dentre as principais espécies capazes de serem utilizadas como fitoterápicos podemos destacar as pertencentes a família Rutaceae sendo os cítricos seu gênero de destaque, como laranjas, toranjas e tangerinas, na qual, são principalmente misturas de espécies ancestrais, especialmente pomelo (*Citrus maxima*) e tangerina (*Citrus reticulata*). As variedades mais conhecidas incluem a laranja doce (*Citrus sinensis*), limão (*Citrus limon*) e a toranja (*Citrus paradisi*) (Ibeas *et al.*, 2021; Velasco; Licciardello, 2014).

Desta forma é possível destacar a bergamota (*Citrus bergamia*), uma pequena árvore perene que pode crescer até 5 metros de altura, com caule ereto, ramos irregulares e folhas aromáticas. Suas folhas são simples, alternadas, coriáceas, e apresentam glândulas de óleo visíveis. O fruto trata-se de uma baga ligeiramente achatada, varia de subglobosa a piriforme, com casca verde brilhante que se torna amarelo pálido quando maduro, contendo numerosas glândulas de óleo essencial. O mexocarpo é branco e o endocarpo, dividido em 10-15 segmentos, contendo sumo amarelo-esverdeado, de bulbo azedo e amargo, com poucas sementes (Rapisarda; Germanò, 2013; Quirino *et al.*, 2022; Tsiokanos *et al.*, 2021).

O interesse em compostos de origem natural como fontes promissoras para lidar com a crescente resistência antimicrobiana nos últimos anos, têm enfrentado desafios importantes e proporcionado novas oportunidades na pesquisa farmacêutica. Ao longo da história, os produtos naturais e seus derivados estruturais desempenharam um papel crucial na terapêutica, oferecendo contribuições substanciais no tratamento de condições como câncer e doenças infecciosas (Atanasov *et al.*, 2021). Portanto esse trabalho tem como objetivo relatar o perfil químico e atividades antibacteriana e toxicológica e potencial modulador do óleo e extratos *Citrus bergamia* (Risso & Poiteau).

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura integrativa com cunho descritivo no qual será composta com o objetivo de retratar sobre o assunto do tema de forma imparcial, mas contendo todos os seus diversos aspectos, fornecendo informações mais amplas sobre o assunto e sintetizando os resultados obtidos em pesquisas anteriores sobre o tema (MENDES et al., 2019).

O estudo foi elaborado no primeiro semestre do ano de 2024. A coleta de dados decorreu-se dos meses: janeiro, fevereiro, março, abril, maio e junho, através das bases de dados acessíveis via internet: PubMed e Google acadêmico, realizado no município de Juazeiro do Norte-CE, através das palavras chaves "*Citrus bergamia*," "*Citrus bergamia* Risso", "*Citrus activities*", "*Citrus antibacterial activity*" e "*chemical composition Citrus*". Foram incluídos no estudo artigos publicados entre os anos de 2018 a 2024 nos idiomas inglês, português e espanhol, sendo excluídos artigos duplicados e de anos anteriores ao que foi proposto, bem como aqueles que se caracterizam apenas no formato de resumo. Além disso, serão excluídos os artigos que, mediante leitura do título e do resumo, evidenciarem que não abordam o tema *Citrus*.

## DESENVOLVIMENTO

### FITOTERAPIA

A fitoterapia é uma prática antiga que utiliza partes de plantas ou seus componentes isolados para tratar uma variedade de doenças e sintomas. Embora seja amplamente praticada e aceita por pacientes com diferentes condições de saúde, diversos mecanismos de ação molecular no corpo humano ainda são desconhecidos, o que limita seu desenvolvimento e aplicação. Ao longo dos séculos, as ervas e extratos herbais têm sido valorizados por seus potenciais terapêuticos e continuam a desempenhar um papel importante no tratamento de diversas enfermidades (Barkat et al., 2020; Lee et al., 2022).

O uso de medicamentos cujos constituintes ativos são plantas ou derivados vegetais são uma fonte inestimável para a descoberta de novos alvos terapêuticos para todos os tipos de doenças humanas. Os medicamentos à base de plantas têm efeitos benéficos na produção de terapêuticas mais seguras devido à sua fácil acessibilidade, preço acessível e menores efeitos colaterais quando comparados a outros fármacos. Sendo a fitoterapia uma área em crescimento pela sua abordagem e conhecimento popular que se dá por meio do uso de práticas empíricas (Büntzel et al., 2022; Gaire, 2018). Os metabólitos secundários desempenham um papel crucial não apenas na defesa contra patógenos e herbívoros, mas também na adaptação às condições ambientais em constante mudança. Além disso, sua ativação como mecanismos de defesa pode permitir que as plantas otimizem as sinergias entre diferentes estratégias de proteção e compensem possíveis falhas em vias

de defesa específicas. Portanto, é cada vez mais evidente que os metabólitos secundários desempenham múltiplas funções nas plantas, além de sua função primária na defesa (Erb; Kliebenstein, 2020). Os compostos secundários são mais abundantes nas cascas do que na polpa das frutas. Os flavonóides foram os compostos mais prevalentes encontrados nas cascas de frutas, seguidos pelos ácidos fenólicos, carotenoides e limonóides, e seus principais componentes foram o ácido ferúlico, a  $\beta$ -criptoxantina e a limonina, respectivamente (Lin *et al.*, 2023).

Os fitoquímicos podem exercer influência diretamente nos vasos sanguíneos, através de um efeito relaxante, envolvendo as cascatas de sinalização; ou indiretamente, por meio da inibição ou estimulação de diversos sistemas, como a enzima conversora de angiotensina (ECA), o sistema renina-angiotensina (RAS) ou atividade diurética, demonstrando eficácia na melhoria do aumento da pressão arterial experimental ou clinicamente (Ajebli; Eddouks, 2019).

### *Cítricos*

A casca de frutas cítricas (CFC) representa aproximadamente 40 a 50% da massa total da fruta e é uma fonte significativa de compostos naturais benéficos para a saúde, incluindo compostos fenólicos e carotenoides. Os compostos fenólicos presentes na CFC são principalmente ácidos fenólicos, como ácido cafeico, p-cumárico, ferúlico e sinápico, além de flavanonas, como naringina e hesperidina, e flavonas polimetoxiladas, como nobiletina e tangeretina (Singh *et al.*, 2020).

A extração de compostos bioativos das cascas de laranja e limão, seguida pela utilização desses compostos na síntese de um bioconjugado macromolecular e na preparação de gomas funcionais, pode representar uma alternativa sustentável para aproveitar esses subprodutos em uma abordagem de economia circular. Um método ecologicamente correto foi empregado para obter extratos enriquecidos em ácido fenólico e flavonoides (Aiello *et al.*, 2024). Os cítricos são conhecidos por conterem uma variedade de nutrientes, incluindo substâncias antioxidantes encontradas na casca que têm sido estudadas como potenciais agentes contra o câncer. Esses antioxidantes, como os flavonoides, podem ajudar a inibir a disseminação do câncer, reduzir a mobilidade das células cancerosas na corrente sanguínea, induzir a morte celular programada (apoptose) e suprimir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) (Alaqeel, 2023).

As frutas cítricas são uma fonte rica e excepcional de flavonoides bioativos, especialmente flavonas polimetoxiladas (PMFs), incluindo nobiletina, tangeretina e 5-demetil nobiletina. Além disso, as frutas cítricas são uma fonte densa de xantofilas bioativas (por exemplo, ésteres de violaxantina), carotenoides de provitamina A (por exemplo,  $\beta$ -criptoxantina) e apocarotenoides (por exemplo,  $\beta$ -citraurina). Esses compostos bioativos reduzem os mediadores inflamatórios e as espécies reativas de oxigênio no corpo, minimizando assim o risco de síndrome metabólica, incluindo doenças neurodegenerativas, doenças cardiovasculares (CVD), diabetes e câncer (Pereira *et al.*, 2019; Saini *et al.*, 2022).

O óleo essencial da folha de *Citrus aurantifolia*, conhecida como laranja lima, apresenta diversos constituintes, testes com extração de óleo essencial por hidro destilação e análise de composição por cromatografia gasosa, demonstra que o D-limoneno (57,84%) foi o principal constituinte do óleo, outros compostos notáveis identificados foram o neral (7,81%), o linalol (4,75%), a sulcatona (3,48%) e o isogeraniol (3,48%) (Ibrahim *et al.*, 2018).

A hesperidina é um glicosídeo de flavonona encontrado em concentrações elevadas nas frutas cítricas. Além de suas propriedades antioxidantes, antibacterianas, antimicrobianas, anti-inflamatórias e anticarcinogênicas, a hesperidina atua no metabolismo lipídico e o metabolismo da glicose, isso ocorre por meio da mediação das vias de sinalização AMPK e PPAR. Ademais, influencia indiretamente a via de sinalização NF-κB para regular a inflamação (Pyrzynska, 2022).

Os sucos de frutas cítricas são ricos em vitamina C e folato, que desempenham papéis essenciais na manutenção da integridade das barreiras imunológicas e no apoio à função de diversos tipos de células do sistema imunológico, incluindo fagócitos, células natural killer, células T e células B. Além disso, esses sucos contêm polifenóis bioativos, como a hesperidina, a narirutina e a naringina, que demonstraram possuir propriedades anti-inflamatórias em estudos com modelos experimentais. As pesquisas envolvendo a hesperidina em seres humanos relataram reduções nos marcadores inflamatórios (Miles; Calder, 2021; Peng *et al.*, 2024).

O extrato da folha de *Citrus aurantium* na análise de compostos e avaliação da atividade biológica, apresentou atividades: antioxidantes, antitirosinase, antienvhecimento e antimicrobianas eficientes, bem como atuação na absorção e permeação transdérmica, sem toxicidade para as células da pele. Alguns compostos como linalol, limoneno e α-terpineol presentes no extrato foram cruciais para as atividades biológicas encontradas (Wang *et al.*, 2023). A grande variabilidade na composição da fração volátil do óleo e dos extratos de bergamota é atribuída a diversos fatores, como o período de produção, a variedade da fruta, a região de cultivo e a técnica de extração. Por exemplo, estudos recentes indicam que o método de extração por prensa de parafuso resulta em um suco com maior concentração de glicosídeos de flavonona em comparação com outros processos, o que aumenta sua atividade antioxidante. Esse método também preserva as qualidades nutricionais do suco fresco prensado (Cautela *et al.*, 2019).

Os óleos essenciais de cítricos (OEC) representam uma alternativa econômica, ecológica e natural aos conservantes sintéticos para a segurança, embalagem e preservação de alimentos. Suas aplicações incluem filmes e revestimentos comestíveis, polímeros biodegradáveis micro encapsulados e revestimentos de nano emulsão, proporcionando propriedades antimicrobianas. Os OECs têm o potencial de reduzir a poluição ambiental, substituir antimicrobianos sintéticos e utilizar subprodutos de espécies cítricas nos setores de processamento de alimentos (Bora *et al.*, 2020).

## *Família Rutaceae*

A família Rutaceae consiste em mais de 1.600 espécies diferentes de arbustos e pequenas árvores, distribuídas em aproximadamente 150 gêneros, que crescem principalmente em países de climas tropicais, subtropicais e temperados sendo que, no Brasil, são descritos 33 gêneros e aproximadamente 192 espécies (Brasil, 2021).

Durante o período juvenil, o mecanismo de inibição da floração é determinado no botão imaturo, de modo a que este adquira progressivamente a capacidade de floração ao nível da expressão do gene do programa da época de floração, enquanto na árvore adulta é determinado na folha, onde ocorre a repressão da expressão do gene CiFT2 (Fambuena *et al.*, 2018).

Em muitas plantas perenes, a floração sazonal é controlada principalmente pelas condições ambientais, mas em certas plantas policárpicas, os sinais ambientais são localmente controlados pela presença de frutos em desenvolvimento iniciados na estação anterior através de um mecanismo desconhecido. A policarpia é definida como a capacidade das plantas de se reproduzirem várias vezes ao longo da sua vida, alternando meristemas vegetativos e reprodutivos no mesmo indivíduo (Agustí *et al.*, 2019).

Portanto, fica evidente que em diferentes grupos de Rutaceae, a evolução de flores tubulosas ocorreu por meio de modos distintos e variados, frequentemente apresentando alto grau de homoplasia. Diversas pressões seletivas podem favorecer a ocorrência de um tipo geral de flor tubulosa, cujas vantagens adaptativas prováveis incluem uma restrição maior a visitantes que buscam recursos como néctar, uma conformação mais eficaz na garantia do sucesso da polinização ou ainda na proteção dos órgãos reprodutivos internos da flor (Pirani; Leite; Menezes, 2010).

## *Gênero Citrus*

O gênero *Citrus* e os gêneros *Fortunella*, *Poncirus*, *Eremocitrus* e *Microcitrus* pertencem à subfamília angiospérmica *Aurantioideae* da família Rutaceae, que se encontra amplamente distribuída pela região das monções, desde o oeste do Paquistão até o centro-norte da China e para sul, através do Arquipélago das Índias Orientais, até à Nova Guiné e ao Arquipélago de Bismarck, nordeste da Austrália, Nova Caledónia, Melanésia e ilhas da Polinésia Ocidental (Wu *et al.*, 2018). Os cítricos são espécies policárpicas e perenes que florescem uma vez na primavera ou várias vezes por ano, consoante o genótipo e as condições climáticas. A indução floral é desencadeada por baixas temperaturas e stress por déficit hídrico e ocorre 2-3 meses antes da germinação dos botões, enquanto a diferenciação ocorre ao mesmo tempo que a germinação (Agustí *et al.*, 2022). Os cítricos são uma importante cultura de frutas em todo o mundo. Os diferentes estágios de desenvolvimento das folhas cítricas estão associados a características distintas, como diferenças nas suscetibilidades a patógenos e insetos, bem como na capacidade fotossintética (Ribeiro, 2021).

As variedades cítricas mais reconhecidas incluem a laranja doce (*Citrus sinensis*), tangerina (*Citrus reticulata*), limão (*Citrus limon*), toranja (*Citrus paradisi*) e pummelo (*Citrus grandis* ou *Citrus maxima*). Existem diversos sistemas reprodutivos presentes entre as variedades de espécies cítricas, que abrangem desde a reprodução sexual até a propagação clonal, além de combinações desses sistemas (Wang *et al.*, 2017). As espécies de cítricos são fontes naturais de hidratos de carbono, fibras alimentares, vitaminas hidrossolúveis e compostos fitoquímicos como: os flavonóides, limonóides e carotenóides. Os estudos *in vitro* e *in vivo* relatam predominantemente as influências de diferentes espécies em vários sistemas, como os sistemas imunitário, reprodutor, cardiovascular e nervoso central (Zibae *et al.*, 2020). A maioria das espécies cítricas tem como característica o longo período de juvenilidade; portanto, elas não produzem flores ou frutos por muitos anos. A floração em cítricos é um mecanismo complexo regulado por vários fatores genéticos e ambientais (Kaur *et al.*, 2024).

#### *Citrus bergamia* (Risso & Poiteau)

A bergamoteira (Figura 2) é uma pequena árvore perene que em cultivo pode crescer até 5 m de altura, com um caule ereto, cilíndrico, marrom-acinzentado escuro e ramos irregulares. As folhas têm um pecíolo curto, às vezes alado, e são persistentes, simples, alternadas e aromáticas quando machucadas. A casca tem de 3 a 6 mm de espessura, com numerosas glândulas contendo o óleo essencial, lisa a áspera, aderente e verde brilhante, tornando-se amarelo pálido quando o fruto está maduro (Quirino *et al.*, 2022). A bergamota (*Citrus bergamia* (Risso & Poiteau)), é derivada de uma pequena árvore cultivada ao longo da costa jônica da região da Calábria, no sul da Itália, uma planta antiga usada para a produção de óleo essencial a partir da casca da fruta, mas recentemente avaliada também pelo alto teor de fenólicos na polpa da fruta (Leo *et al.*, 2019).

As origens botânicas e geográficas da Bergamota são incertas, pode ser uma planta endêmica da região da Calábria (Itália) ou pode ter origem na Grécia. O termo “bergamota” parece derivar de Berga, sendo as árvores de *Citrus bergamia* são principalmente cultivadas ao longo da costa sul da Calábria, contribuindo com mais de 90% da produção global de bergamota (Navarra *et al.*, 2015). Os estudos recentes de genotipagem usando tecnologias de sequenciamento de próxima geração para analisar os genomas de organismos diploides e poliploides de várias espécies do gênero *Citrus* aumentaram nossa compreensão da complexidade de seus genomas e revelaram ligações filogenéticas entre essas espécies. Esses estudos revelaram a complexa estrutura filogenômica da bergamota e indicam que a bergamota se origina da hibridização entre uma laranja azeda e um limão (Ahmed *et al.*, 2019).

Descobriu-se que data de colheita e cultivar influenciam a biometria e as propriedades físico-químicas das frutas e do suco de frutas. O teor de vitamina C diminui durante o amadurecimento da bergamota e está próximo da média ou em maior quantidade em comparação com outros sucos de frutas cítricas (Giuffrè, 2019).

## ATIVIDADES BIOLÓGICAS

A espécie *Citrus bergamia* (Risso & Poiteau) apresenta diversos componentes (por exemplo, extrato, suco, óleo essencial e fração polifenólica) que podem ser utilizadas para benefício humano, desde a polpa até a casca, por fazer parte do gênero citrinos apresenta inúmeros bioativos sendo descrita como uma fonte rica em polifenóis, dentre homólogos de mesmo gênero, especialmente graças as elevadas quantidades de flavonóis incluindo os glicosídeos de flavonas e flavononas (Siano *et al.*, 2023).

Na casca das frutas cítricas concentra-se a maior parte do óleo essencial (OE), a partir de avaliações feitas os principais componentes incluem monoterpenos, sesquiterpenos e derivados oxigenados, tendo como principais atividades biológicas: antioxidantes, anti-inflamatórios, analgésicos, antimicrobianos e anticancerígenos, além disso os componentes voláteis presentes nos OE indicam a presença de *d*-Limonene, Linalool, Linalyl acetate,  $\beta$ -Pinene,  $\gamma$ -Terpinene e  $\alpha$ -Pinene, enquanto nas substâncias não voláteis estão Bergamottin, Bergapten, 5-Geranolxy-7-methoxycoumarin e Citropten (Dosoky *et al.*, 2018; Singh *et al.*, 2021).

### Atividade antibacteriana

Sua atividade antimicrobiana e antifúngica pode ser atribuída a composição volátil, que inclui os compostos limoneno, linalol e acetato de linalina, presente no óleo essencial da casca de *Citrus bergamia* (Risso & Poiteau). Os testes em discos de difusão demonstram efeitos antibactericida contra *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*, além disso o ativo se mostrou eficaz contra fungos como *Aspergillus niger* e *Penicillium expansum*, sendo a atividade dose dependente (Cebi; Erarslan, 2023). Uma abordagem terapêutica alternativa em potencial pode ser representada por óleos essenciais, como o destilado de bergamota, que segundo estudos demonstram efeito bactericida e fungicida significativo contra certas cepas. A concentração bactericida mínima é definida como 99,9%, ou mais, de eficácia de eliminação, porém neste produto mostrou um efeito bactericida somente após 8 horas, em cepas de *S. aureus*, já em cepas de *S. epidermidis* e *S. haemolyticus* o efeito bactericida ocorreu após um tempo maior de exposição entre 8 e 24 horas (Quirino *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023).

Nanopartículas de prata (NPsAg) produzidas por síntese verde a partir da casca, do fruto e das sementes de *Citrullus lanatus* demonstraram um potencial antibacteriano significativo contra a microflora oral comum. A atividade antibacteriana, avaliada pela zona de inibição, foi mais pronunciada nas NPsAg derivadas das sementes em comparação com as provenientes da fruta e da casca. As NPsAg de sementes exibiram uma atividade antibacteriana particularmente elevada contra *Staphylococcus aureus*, superando a eficácia observada contra outras bactérias (Govindaraj *et al.*, 2023). Um óleo essencial (OE) de frutas cítricas comercial foi fracionado e testado para identificar sua atividade antibacteriana e antioxidante, na qual diante de cepas bacterianas de *Escherichia coli* U21 e *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 7469, foi identificado uma concentração inibitória e bactericida mínima (CIM/CBM), demonstrando capacidade antibacteriana significativa, sendo o limoneno e sua interação sinérgica entre outros compostos como carvona, cis-carveol e trans-carveol, que fornecem as atividades biológicas presentes no OE (Ambrosio *et al.*, 2021).

Estudo utilizando óleos essenciais de cinco frutas cítricas, dentre eles o de bergamota, para identificar atividade antibacteriana contra cepas bacterianas de *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Lactobacillus acidophilus*. Apresentando Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) em todas as cepas, tendo destaque a CIM para *E.coli* que apresentou um valor de 20mg/ml (Li *et al.*, 2022).

#### *Atividade Antioxidante*

A folha e o fruto assim como a casca são porções da bergamota que possuem diversos ativos e atividades semelhantes. A avaliação de seus compostos a partir do extrato de óleo essencial do fruto indicam uma percentagem de fenóis (4,5%) e outros (15,7%), os polifenóis são 79,8% (21,6% de flavonas e 58,2% de flavononas), sendo que o extrato de óleo essencial da folha apresenta 1,8% de fenóis, 95,5% de polifenóis (33,1% de flavonas e 64,2% de flavononas) e 2,7% de outros, estes resultados demonstram uma maior atividade antioxidante do extrato da folha em relação ao fruto, devido a grande quantidade de polifenóis (Baron *et al.*, 2021; Caputo *et al.*, 2020).

Um estudo investigou se o suco de bergamota (SB) poderia exercer efeito preventivo contra a morte celular induzida pela 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) ou peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) em células de neuro blastoma. A exposição das células de neuro blastoma humano diferenciadas (SH-SY5Y) à 6-OHDA resultou em mortalidade celular, O pré-tratamento com SB reduziu o número de células em apoptose, com 12,7% e 7,3% de apoptose precoce e tardia quando as células foram pré-incubadas com SB 0,5%. Esses efeitos protetores do SB parecem estar associados à diminuição das espécies reativas de oxigênio (ROS) intracelulares e do óxido nítrico (NO) (Cirmi *et al.*, 2021; Ferlazzo *et al.*, 2020).

No sumo da bergamota em pó (SBP) foram identificados diversos componentes bioativos, em particular fibras solúveis, polifenóis e betainas de aminoácidos, como a estaquidrina e a betonicina. Análises identificaram 86 compostos, sendo a hesperetina, naringenina, apigenina e os glucosídeos de eridictiol os principais componentes. Os efeitos *in vivo* do SBP podem ser atribuídos não só aos polifenóis da bergamota, como efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e reguladores dos lipídeos bem conhecidos, mas também às fibras alimentares e aos constituintes não fenólicos, como a estaquidrina (Vedova *et al.*, 2023).

Em testes utilizando a bergamota foi efetuado a caracterização estrutural de um novo flavonoide do fruto, denominada peripolina, a estrutura foi encontrada na molécula purificada extraída do fruto. A realização de testes químicos demonstra que a peripolina possui enorme capacidade antioxidante, semelhante ao da neoeriocitrina, podendo vir a ter o mesmo potencial *in vivo* (Bartella *et al.*, 2022).

### *Outras atividades*

Um dos efeitos positivos que tem sido de bastante estudado é a atividade antiplaquetária dos flavonóides, ou seja, a prevenção da formação de coágulos primários através da inibição da agregação plaquetária. Embora o efeito anti agregante dos flavonóides fosse de interesse no século XX, as concentrações *in vitro* para observar o efeito eram extremamente elevadas (100 vezes mais do que a concentração de flavonóides obtida *in vivo*) (Bojić *et al.*, 2019). O acetato de linalilo atinge o seu nível máximo durante a maturação dos frutos de bergamota e é responsável pela coloração amarela da casca do fruto. O elevado teor de acetato de linalilo e linalol no óleo de bergamota é benéfico no tratamento da dor clínica e é responsável pelo efeito antinociceptivo e antialodínico (Singh *et al.*, 2021).

Foram realizados testes utilizando o óleo essencial da bergamota como modelo experimental em edemas localizados em patas de ratos. o pré-tratamento indicou a presença de atividade antiedematogênica, evidenciado pela redução significativa dos níveis de interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  assim como o teor de nitrito/nitrato e prostaglandina E<sub>2</sub> (Lombardo *et al.*, 2020). Um estudo investigou o modo de ação do suco de bergamota (SB) no eixo AMPK/SIRT1, envolvidos principalmente no controle da longevidade e homeostasia energética. Os resultados mostraram que todos os compostos testados, incluindo o SB, inibiram a atividade da SIRT1 em ensaios sem células. Esse efeito também foi observado em células humanas expostas a moléculas inflamatórias. Esses resultados indicam representam um avanço no conhecimento sobre a atividade anti-inflamatória do SB e em patologias envolvendo o eixo AMPK/SIRT1 (Maugeri *et al.*, 2019).

Os testes utilizando fibra de bergamota (FB) para identificar neurotoxicidade induzida pelo tratamento com proteína beta amiloide (A $\beta$ ). A concentração de BF de 10  $\mu$ g/mL demonstrou uma redução significativa na mortalidade celular. A análise por HPLC sugeriu a presença de polifenóis protetores, como brutieridina, melitidina, naringina, neoeriocitrina e neohesperidina na composição química do BF, o que pode explicar seus efeitos benéficos (Maiuolo *et al.*, 2023). Os estudos para analisar o potencial efeito antileucêmico do extrato do sumo da bergamota (SB) em células THP-1, na qual identificaram que a concentração de 5 mg/mL induziu um efeito citotóxico em células THP-1, causando a parada do ciclo celular na fase S e acionando a maquinaria apoptótica, por direcionamento da via SIRT2/AKT/p53. Além disso foi identificado que o SB não causou qualquer aumento significativo na morte celular de células mononucleares do sangue periférico em nenhum dos tempos ou concentrações avaliados (Maugeri *et al.*, 2022).

As novas formulações com o uso da bergamota foram testadas para a possibilidade de atividade anticancerígena, utilizando prensagem a frio de cascas de bergamota para obtenção de óleo essencial de bergamota (OEB). A incorporação do OEB em nanopartículas levou a um aumento da sua capacidade citotóxica, em comparação com o óleo livre em concentrações baixas equivalentes na linha de células tumorais Caco-2 CRC, indicando uma possibilidade no desenvolvimento de agentes anticancerígenos (Marchese *et al.*, 2020). Na investigação de produtos naturais, é comum que os novos compostos sejam encontrados em concentrações baixas, isso ressalta a importância crescente do aumento da escala dos processos microbianos para a pesquisa acadêmica, permitindo o acesso a novos metabolitos secundários produzidos em baixas concentrações. Nos últimos anos, tem sido observado um interesse cada vez maior no desenvolvimento de produtos híbridos que combinam polifenóis bioativos derivados de plantas. Essa abordagem promissora representa uma integração inovadora entre a pesquisa de produtos naturais, abrindo caminho para novas estratégias de tratamento baseadas em compostos naturais (Kufs *et al.*, 2022; Micale *et al.*, 2021).

Os estudos realizados com a espécie *Citrus bergamia* (Risso & Poiteau) apontam a capacidade de reduzir colesterol e conseqüentemente o risco cardiovascular, sendo observada uma redução significativa nos níveis de triglicerídeos. Foi determinado uma vasta gama de flavonoides, sendo a neohesperidina, a neoeriocitrina, a naringina e naringina, os flavonoides mais abundantes. Além disso o sumo apresenta efeitos protetores na esteatose hepática, provavelmente devido à redução do *stress* oxidativo e da inflamação (Leo *et al.*, 2019).

## CONCLUSÃO

O estudo revelou que a *Citrus bergamia* (bergamota) possui uma composição química rica em compostos bioativos, como polifenóis (flavonas e flavanonas) e compostos voláteis (limoneno, linalol e acetato de linalina), que são responsáveis por suas diversas atividades biológicas.

Os estudos demonstram que a bergamota demonstra potente ação antibacteriana, ajudando a combater infecções resistentes a antibióticos. Além disso, possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas e moduladoras, destacando-se como uma alternativa promissora para o tratamento de diversas condições de saúde. A investigação desses efeitos pode não apenas validar o uso tradicional da bergamota, mas também incentivar o desenvolvimento de novos tratamentos baseados em produtos naturais. Espera-se que esses achados contribuam para a evolução científica, promovendo maior satisfação e segurança no uso da bergamota em contextos terapêuticos.

## REFERÊNCIAS

AGUSTÍ, M. *et al.* Fruit-dependent epigenetic regulation of flowering in *Citrus*. **New Phytologist**, v. 225, n. 1, p. 376–384, 5 jul. 2019.

AGUSTÍ, M. *et al.* Advances in *Citrus* Flowering: A Review. **Frontiers in Plant Science**, v. 13, 8 abr. 2022.

AHMED, D. *et al.* Genotyping by sequencing can reveal the complex mosaic genomes in gene pools resulting from reticulate evolution: a case study in diploid and polyploid *Citrus*. **Annals of Botany**, v. 123, n. 7, p. 1231–1251, 29 mar. 2019.

AIELLO, F. *et al.* Formulation of Antioxidant Gummies Based on Gelatin Enriched with *Citrus* Fruit Peels Extract. **Foods**, v. 13, n. 2, p. 320–320, 19 jan. 2024.

AJEBLI, M.; EDDOUKS, M. Phytotherapy of hypertension: An updated overview. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v. 20, 27 dez. 2019.

ALAQEEL, N. K. Antioxidants from different *Citrus* peels provide protection against cancer. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, p. e271619, 7 jul. 2023.

AMBROSIO, C. M. S. *et al.* Chemical Composition and Antibacterial and Antioxidant Activity of a *Citrus* Essential Oil and Its Fractions. **Molecules**, v. 26, n. 10, p. 2888, 13 maio 2021.

ATANASOV, A. G. *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200–216, 28 jan. 2021.

BARKAT, M. A. *et al.* Herbal Medicine: Clinical Perspective & Regulatory Status. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 23, n. 10, p. 1573–1582, 10 nov. 2020.

BARON, G. *et al.* Analytical Profile and Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of the Enriched Polyphenol Fractions Isolated from Bergamot Fruit and Leave. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 141, 20 jan. 2021.

BARTELLA, L. *et al.* Structural Characterization of Peripolin and Study of Antioxidant Activity of HMG Flavonoids from Bergamot Fruit. **Antioxidants**, v. 11, n. 10, p. 1847, 20 set. 2022.

- BOJIĆ, M. *et al.* Antithrombotic activity of flavonoids and polyphenols rich plant species. **Acta Pharmaceutica**, v. 69, n. 4, p. 483–495, 1 dez. 2019.
- BORA, H. *et al.* *Citrus* Essential Oils (CEOs) and Their Applications in Food: An Overview. **Plants**, v. 9, n. 3, p. 357, 11 mar. 2020.
- BRASIL. **Informações Sistematizadas da Relação Nacional de plantas medicinais de interesse ao sus - *Ruta graveolens* L., Rutaceae – Arruda**. [s.l.] Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <[https://fitoterapiabrasil.com.br/sites/default/files/documentos-oficiais/ruta\\_graveolens\\_2021.pdf](https://fitoterapiabrasil.com.br/sites/default/files/documentos-oficiais/ruta_graveolens_2021.pdf)>.
- BÜNTZEL, C. *et al.* Phytotherapie in der Uroonkologie. **Die Urologie**, v. 62, n. 1, p. 3–10, 29 nov. 2022.
- BUSSMANN, A. J. C. *et al.* The *Citrus* flavanone naringenin attenuates zymosan-induced mouse joint inflammation: induction of Nrf2 expression in recruited CD45+ hematopoietic cells. **Inflammopharmacology**, v. 27, n. 6, p. 1229–1242, 5 jan. 2019.
- CAPUTO, L. *et al.* Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils from Peels of Three *Citrus* Species. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1890, 19 abr. 2020.
- CAUTELA, D.; VELLA, F. M.; LARATTA, B. The Effect of Processing Methods on Phytochemical Composition in Bergamot Juice. **Foods**, v. 8, n. 10, p. 474, 11 out. 2019.
- CEBI, N.; ERARSLAN, A. Determination of the Antifungal, Antibacterial Activity and Volatile Compound Composition of *Citrus bergamia* Peel Essential Oil. **Foods**, v. 12, n. 1, p. 203, 3 jan. 2023.
- CIRMI, S. *et al.* A Flavonoid-Rich Extract of Mandarin Juice Counteracts 6-OHDA-Induced Oxidative Stress in SH-SY5Y Cells and Modulates Parkinson-Related Genes. **Antioxidants**, v. 10, n. 4, p. 539–539, 30 mar. 2021.
- DOSOKY, N.; SETZER, W. Biological Activities and Safety of *Citrus spp.* Essential Oils. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 7, p. 1966, 5 jul. 2018.
- EBANI, V. *et al.* Chemical Composition and In Vitro Antimicrobial Efficacy of Sixteen Essential Oils against *Escherichia coli* and *Aspergillus fumigatus* Isolated from Poultry. **Veterinary Sciences**, v. 5, n. 3, p. 62, 25 jun. 2018.
- ERB, M.; KLIEBENSTEIN, D. J. Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. **Plant Physiology**, v. 184, n. 1, p. 39–52, 7 jul. 2020.
- FALZON, C. C.; BALABANOVA, A. Phytotherapy. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 44, n. 2, p. 217–227, jun. 2017.
- FAMBUENA, M. *et al.* Genetic inhibition of flowering differs between juvenile and adult *Citrus* trees. **Annals of Botany**, v. 123, n. 3, p. 483–490, 4 out. 2018.
- FERLAZZO, N. *et al.* Neuroprotective Effect of Bergamot Juice in 6-OHDA-Induced SH-SY5Y Cell Death, an In Vitro Model of Parkinson's Disease. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 326, 5 abr. 2020.
- FORMISANO, C. *et al.* Detailed Phytochemical Characterization of Bergamot Polyphenolic Fraction (BPF) by UPLC-DAD-MS and LC-NMR. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 67, n. 11, p. 3159–3167, 26 fev. 2019.
- GAIRE, B. P. Herbal Medicine in Ischemic Stroke: Challenges and Prospective. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, v. 24, n. 4, p. 243–246, abr. 2018.

- GIUFFRÈ, A. Bergamot (*Citrus bergamia*, Risso): The Effects of Cultivar and Harvest Date on Functional Properties of Juice and Cloudy Juice. **Antioxidants**, v. 8, n. 7, p. 221, 12 jul. 2019.
- GONZÁLEZ-MAS, M. C. *et al.* Volatile Compounds in *Citrus* Essential Oils: A Comprehensive Review. **Frontiers in Plant Science**, v. 10, 5 fev. 2019.
- GOVINDARAJ, A. *et al.* Green synthesis, characterization, and antibacterial activity of *Citrus lanatus* based silver nanoparticles. **Bioinformation**, v. 19, n. 4, p. 403–406, 30 abr. 2023.
- GUO, M. *et al.* Herbal Medicine Nanocrystals: A Potential Novel Therapeutic Strategy. **Molecules**, v. 28, n. 17, p. 6370–6370, 31 ago. 2023.
- IBEAS, D. G. *et al.* Shaping the biology of *Citrus*: I. Genomic determinants of evolution. **The plant genome**, v. 14, n. 3, 18 jul. 2021.
- IBRAHIM, F. *et al.* Antidiabetic Potentials of *Citrus aurantifolia* Leaf Essential Oil. **Drug Research**, v. 69, n. 04, p. 201–206, 1 out. 2018.
- JUNIOR, C. M. S. *et al.* Coumarins from Rutaceae: Chemical diversity and biological activities. **Fitoterapia**, v. 168, p. 105489, 1 jul. 2023.
- KAUR, H. *et al.* Genome-wide identification and characterization of flowering genes in *Citrus sinensis* (L.) Osbeck: a comparison among *C. Medica* L., *C. Reticulata* Blanco, *C. Grandis* (L.) Osbeck and *C. Clementina*. **BMC Genomic Data**, v. 25, n. 1, 20 fev. 2024.
- KUFS, J. E. *et al.* The potential of amoeba-based processes for natural product syntheses. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 77, p. 102766–102766, 1 out. 2022.
- LEE, M. *et al.* Systems pharmacology approaches in herbal medicine research: a brief review. **BMB Reports**, v. 55, n. 9, p. 417–428, 30 set. 2022.
- LEO, M. *et al.* Protective Effects of Bergamot (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau) Juice in Rats Fed with High-Fat Diet. **Planta Medica**, v. 86, n. 03, p. 180–189, 11 dez. 2019.
- LI, Y. *et al.* The Chemical Composition and Antibacterial and Antioxidant Activities of Five *Citrus* Essential Oils. **Molecules**, v. 27, n. 20, p. 7044, 19 out. 2022.
- LIN, M. *et al.* Comparative study on secondary metabolites from different *Citrus* varieties in the production area of Zhejiang. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, 11 maio 2023.
- LOMBARDO, G. E. *et al.* Mechanisms Underlying the Anti-Inflammatory Activity of Bergamot Essential Oil and Its Antinociceptive Effects. **Plants**, v. 9, n. 6, p. 704, 1 jun. 2020.
- LU, X. *et al.* Nutrients and bioactives in *Citrus* fruits: Different *Citrus* varieties, fruit parts, and growth stages. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1–24, 5 out. 2021.
- MAIUOLO, J. *et al.* Protective Role of an Extract Waste Product from *Citrus bergamia* in an In Vitro Model of Neurodegeneration. **Plants**, v. 12, n. 11, p. 2126–2126, 27 maio 2023.
- MARCHESE, E. *et al.* Bergamot essential oil nanoemulsions: antimicrobial and cytotoxic activity. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 75, n. 7-8, p. 279–290, 22 jun. 2020.
- MAUGERI, A. *et al.* The link between the AMPK/SIRT1 axis and a flavonoid-rich extract of *Citrus bergamia* juice: A cell-free, in silico, and in vitro study. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 7, p. 1805–1814, 15 maio 2019.

- MAUGERI, A. *et al.* The Anticancer Effect of a Flavonoid-Rich Extract of Bergamot Juice in THP-1 Cells Engages the SIRT2/AKT/p53 Pathway. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 10, p. 2168, 11 out. 2022.
- MESEJO, C. *et al.* Reversion of fruit-dependent inhibition of flowering in *Citrus* requires sprouting of buds with epigenetically silenced *CcMADS19*. **New phytologist**, v. 233, n. 1, p. 526–533, 1 set. 2021.
- MENDES, K. D. S. *et al.*, Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 28, 2019.
- MICALE, N. *et al.* Natural Product-Based Hybrids as Potential Candidates for the Treatment of Cancer: Focus on Curcumin and Resveratrol. **Molecules**, v. 26, n. 15, p. 4665–4665, 31 jul. 2021.
- MILES, E. A.; CALDER, P. C. Effects of *Citrus* Fruit Juices and Their Bioactive Components on Inflammation and Immunity: A Narrative Review. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 24 jun. 2021.
- NAUMAN, M.; JOHNSON, J. Clinical application of bergamot (*Citrus bergamia*) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers. **Integrative Food, Nutrition and Metabolism**, v. 6, n. 2, 2019.
- NAVARRA, M. *et al.* *Citrus bergamia* essential oil: from basic research to clinical application. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. 36, 2 mar. 2015.
- OLAS, B. A review of in vitro studies of the anti-platelet potential of *Citrus* fruit flavonoids. **Food and Chemical Toxicology**, v. 150, p. 112090, abr. 2021.
- PENG, Y. *et al.* Regulatory mechanism and therapeutic potentials of naringin against inflammatory disorders. **Heliyon**, v. 10, n. 3, p. e24619–e24619, 1 fev. 2024.
- PEREIRA, C. *et al.* Polymethoxylated Flavones Target Cancer Stemness and Improve the Antiproliferative Effect of 5-Fluorouracil in a 3D Cell Model of Colorectal Cancer. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 326, 2 fev. 2019.
- PIRANI, J.; LEITE, J.; MENEZES, N. Morfoanatomia da flor de cinco espécies de *Galipea Aubl.* e seu significado na evolução de flores tubulosas entre as Rutaceae neotropicais. **Brazilian Journal of Botany**, v. 33, n. 2, p. 301–318, 1 jun. 2010.
- POZZO, E. *et al.* Antioxidant and Antisenescence Effects of Bergamot Juice. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1–14, 12 jul. 2018.
- PYRZYNSKA, K. Hesperidin: A Review on Extraction Methods, Stability and Biological Activities. **Nutrients**, v. 14, n. 12, p. 2387, 9 jun. 2022.
- QUIRINO, A. *et al.* Synergistic and antagonistic effects of *Citrus bergamia* distilled extract and its major components on drug resistant clinical isolates. **Natural Product Research**, v. 34, n. 11, p. 1626–1629, 22 dez. 2018.
- QUIRINO, A. *et al.* *Citrus bergamia*: Kinetics of Antimicrobial Activity on Clinical Isolates. **Antibiotics**, v. 11, n. 3, p. 361, 1 mar. 2022.
- RAPISARDA, A.; GERMANÒ, M. *Citrus × bergamia* Risso & Poiteau botanical classification, morphology and anatomy. **Citrus bergamia bergamot and its derivatives**, v. 51, p. 9–11, 1 jan. 2013.
- REMIGANTE, A. *et al.* Mechanisms underlying the anti-aging activity of bergamot (*Citrus bergamia*) extract in human red blood cells. **Frontiers in Physiology**, v. 14, 30 jun. 2023.

- RIBEIRO, C. *et al.* The transcriptome landscapes of *Citrus* leaf in different developmental stages. **Plant Molecular Biology**, v. 106, 19 abr. 2021.
- RUSSO, C. *et al.* Bergamot Byproducts: A Sustainable Source to Counteract Inflammation. **Nutrients**, v. 16, n. 2, p. 259–259, 15 jan. 2024.
- 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, p. 239, 26 jan. 2022.
- SIANO, F. *et al.* Monitoring antioxidants by coulometry: Quantitative assessment of the strikingly high antioxidant capacity of bergamot (*Citrus bergamia* R.) by-products. **Talanta**, v. 251, p. 123765–123765, 1 jan. 2023.
- SILVA, B. N. *et al.* Meta-Analysis of In Vitro Antimicrobial Capacity of Extracts and Essential Oils of *Syzygium aromaticum*, *Citrus L.* and *Origanum L.*: Contrasting the Results of Different Antimicrobial Susceptibility Methods. **Foods**, v. 12, n. 6, p. 1265, 1 jan. 2023.
- SINGH, B. *et al.* Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of *Citrus* peel. **Food Research International**, v. 132, p. 109114, jun. 2020.
- SINGH, B. *et al.* Insights into the chemical composition and bioactivities of *Citrus* peel essential oils. **Food Research International**, v. 143, p. 110231, 1 maio 2021.
- TSIOKANOS, E. *et al.* Phytochemical characteristics of bergamot oranges from the Ionian islands of Greece: A multi-analytical approach with emphasis in the distribution of neohesperidose flavanones. **Food Chemistry**, v. 343, p. 128400, maio 2021.
- VEDOVA, L. D. *et al.* Chemical, Nutritional and Biological Evaluation of a Sustainable and Scalable Complex of Phytochemicals from Bergamot By-Products. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 7, p. 2964, 26 mar. 2023.
- VELASCO, R.; LICCIARDELLO, C. A genealogy of the *Citrus* family. **Nature Biotechnology**, v. 32, n. 7, p. 640–642, jul. 2014.
- WANG, G.-H. *et al.* Biological Activities of *Citrus aurantium* Leaf Extract by Optimized Ultrasound-Assisted Extraction. **Molecules**, v. 28, n. 21, p. 7251, 1 jan. 2023.
- WANG, X. *et al.* Genomic analyses of primitive, wild and cultivated *Citrus* provide insights into asexual reproduction. **Nature Genetics**, v. 49, n. 5, p. 765–772, 1 maio 2017.
- WANG, Y. *et al.* *Citrus* flavonoids and their antioxidant evaluation. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 14, p. 3833–3854, 12 jan. 2021.
- WU, G. A. *et al.* Genomics of the origin and evolution of *Citrus*. **Nature**, v. 554, n. 7692, p. 311–316, 1 fev. 2018.
- ZHANG, J. *et al.* Traditional herbal medicine and nanomedicine: Converging disciplines to improve therapeutic efficacy and human health. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 178, p. 113964, nov. 2021.
- ZIBAE, E. *et al.* *Citrus* species: A Review of Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology. **Current Pharmaceutical Design**, v. 26, n. 1, p. 44–97, 25 fev. 2020.