

**Efeitos do gênero citrus no sistema nervoso central: Uma revisão de literatura****Citrus gender effects on the central nervous system: A literature review**

DOI:10.34117/bjdv6n11-492

Recebimento dos originais: 23/10/2020

Aceitação para publicação: 23/11/2020

**Marianna Letícia Vasconcelos Patrocínio**

Aluna do curso de graduação em Medicina  
Centro Universitário Christus- Unichristus  
R. João Adolfo Gurgel, 133 - Cocó, Fortaleza - CE, 60190-180  
e-mail: marianna\_1@hotmail.com

**Camille Moura de Oliveira**

Aluna do curso de graduação em Medicina  
Centro Universitário Christus- Unichristus  
R. João Adolfo Gurgel, 133 - Cocó, Fortaleza - CE, 60190-180  
e-mail: camyllemoura@hotmail.com

**Cláudio Felipe Vasconcelos Patrocínio**

Médico  
Centro Universitário Christus- Unichristus  
R. João Adolfo Gurgel, 133 - Cocó, Fortaleza - CE, 60190-180. <sup>b</sup> Laboratório de Neuropsicofarmacologia/NPDM-Universidade Federal do Ceará-UFC. Rua Coronel Nunes de Melo 1000. Fortaleza – CE  
E-mail: claudiofelip@outlook.com

**José Eduardo Ribeiro Honório Júnior**

Doutor em Biotecnologia  
Centro Universitário Christus- Unichristus  
R. João Adolfo Gurgel, 133 - Cocó, Fortaleza - CE, 60190-180. <sup>b</sup> Laboratório de Neuropsicofarmacologia/NPDM-Universidade Federal do Ceará-UFC. Rua Coronel Nunes de Melo 1000. Fortaleza – CE  
E-mail: eduribiologo@yahoo.com.br

**Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal**

Doutora em Farmacologia  
Laboratório de Neuropsicofarmacologia/NPDM-Universidade Federal do Ceará-UFC  
Rua Coronel Nunes de Melo 1000. Fortaleza – CE. <sup>c</sup> Departamento de Farmácia/CEFAC-UFC. Rua Cap. Francisco Pedro, 1210 - Rodolfo Teófilo - CEP 60430-170 - Fortaleza – CE  
E-mail: kalyneleal@gmail.com.

**Silvânia Maria Mendes Vasconcelos**

Doutora em Farmacologia  
Laboratório de Neuropsicofarmacologia/NPDM-Universidade Federal do Ceará-UFC  
Rua Coronel Nunes de Melo 1000. Fortaleza – CE  
E-mail: silvaniavasconcelos@ufc.br

**Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio**

Doutor em Farmacologia

Centro Universitário Christus- Unichristus

R. João Adolfo Gurgel, 133 - Cocó, Fortaleza - CE, 60190-180. <sup>d</sup>Instituto Doutor José Frota (IJF). R. Barão do Rio Branco, 1816 - Centro, Fortaleza - CE, 60025-061

E-mail: claudiopatrocio@yahoo.com; claussil@hotmail.com

**RESUMO**

O gênero *Citrus*, que pertence à família Rutaceae, tem demonstrado uma grande importância nas culturas de frutas de todo o mundo e é consumido principalmente como fruto fresco ou suco pelo seu valor nutricional e sabor. Várias ações farmacológicas são observadas por essas plantas, desde efeitos em doenças relacionadas ao sistema cardiovascular até a desordens no sistema nervoso central. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura a respeito do uso do Gênero *Citrus* para o tratamento de doenças psiquiátricas e neurológicas. Para esta revisão narrativa, realizamos uma busca nas bases de dados PubMed e SCOPUS com as seguintes palavras-chave: "Citrus E sistema nervoso central OU distúrbios psiquiátricos OU distúrbios neurológicos OU ansiedade OU depressão OU convulsão OU Alzheimer OU Parkinson OU acidente vascular cerebral". Com relação aos transtornos psiquiátricos, os estudos abordando o gênero *Citrus* na ansiedade e depressão estão avançados, sendo sua administração relacionada à melhora dos sintomas dessas desordens psiquiátricas. Em distúrbios neurológicos, o gênero *Citrus* foi relacionado a várias doenças neurodegenerativas, como tem se mostrado eficaz na prevenção da progressão da doença de Alzheimer. Concluiu-se nessa revisão de literatura que as ações dessas plantas parecem estar relacionadas aos seus constituintes químicos presente nesse gênero, que tem demonstrado importantes propriedades com ações antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras.

**Palavras-chave:** *Citrus*, sistema nervoso central, doenças neurológicas, distúrbios psiquiátricos, antioxidantes.

**ABSTRACT**

The *Citrus* genus, belonging to the Rutaceae family, has shown great importance in the fruit cultures of the world and is consumed mainly as fresh fruit or juice for its nutritional value and flavor. Various pharmacological actions are observed by these plants, from effects in diseases related to the cardiovascular system to disorders in the central nervous system. The objective of the present work was to carry out a literature review regarding the use of the *Citrus* Genus for the treatment of psychiatric and neurological diseases. For this narrative review, we searched the PubMed and SCOPUS databases with the following keywords: "*Citrus* AND central nervous system OR psychiatric disorders OR neurological disorders OR anxiety OR depression OR seizure OR Alzheimer OR Parkinson OR stroke". With regard to psychiatric disorders, studies addressing the *Citrus* genre in anxiety and depression are advanced, and its administration is related to the improvement of the symptoms of these psychiatric disorders. In neurological disorders, the genus *Citrus* has been linked to several neurodegenerative diseases, as effective in preventing the progression of Alzheimer's disease. The actions of these plants seem to be related to their chemical constituents present in this genus, which has demonstrated important antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective actions.

**Keywords:** *Citrus*, Central nervous system, Neurological diseases, Psychiatric disorders, Antioxidants.

**1 INTRODUÇÃO**

O gênero *Citrus*, pertence à família Rutaceae, tem demonstrado grande importância nas culturas de frutas do mundo e é consumido principalmente como fruto fresco ou suco pelo seu valor nutricional e sabor (Guimarães et al., 2010).

Esse gênero é bastante diversificado e é formado de numerosas espécies tais como por laranjas (*Citrus sinensis*), tangerinas (*Citrus reticulata* e *Citrus deliciosa*), limões (*Citrus limon*), limas ácidas como o Tahiti (*Citrus latifolia*) e o Galego (*Citrus aurantiifolia*), e doces como a lima da Pérsia (*Citrus limettioides*), pomelo (*Citrus paradisi*), cidra (*Citrus medica*), laranja azeda (*Citrus aurantium*) e toranjas (*Citrus grandis*) (de Mattos Junior, et al 2005).

Além de toda a importância da questão nutricional, energética e de suplementos para a saúde (Costa et al., 2020), vários estudos tem demonstrado que esse gênero tem efeitos antioxidantes, anti-inflamatórias (Wang, Zhou, Lin, 2011) anticancerígenos (Jamora, 2011), além de efeitos protetores cardiovasculares e neuroprotetores (Lv et al 2015).

A ação do gênero *Citrus* no SNC parece está relacionada aos seus efeitos antioxidante, anti-inflamatório e neuroprotetor. (Braidy et al., 2017; Lefèvre-Arbogast et al 2018).

Devido a sua ação no sistema nervoso central (SNC), compostos voláteis e extratos obtidos a partir de cascas, flores e folhas de diversas espécies do gênero *Citrus* são popularmente utilizados também com o intuito de minimizar distúrbios no SNC e tem sido recomendado para o tratamento da ansiedade, depressão, Alzheimer, entre outros (Hernandez et al., 1984; Braidy et al., 2017). Assim, o presente estudo tem como objetiva realizar uma revisão bibliográfica do tipo narrativa sobre os efeitos do gênero *Citrus* em doenças relacionadas ao sistema nervoso central.

## **2 MATERIAS E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o gênero *Citrus* em doenças relacionadas ao sistema nervoso central. O procedimento da seleção dos artigos foi feito durante o mês de agosto de 2020, nas bases de dados científicas Scielo, PubMed e ScienceDirect, usando como palavras-chave “*Citrus*”, “depressão”, “ansiedade”, “esquizofrenia”, “demências”, “anticonvulsivantes” e “acidente vascular cerebral”.

## **3 RESULTADOS**

Os artigos encontrados nessa revisão foram selecionados conforme o foco principal da doença/desordens no SNC. Assim, nossos resultados foram classificados em tópicos conforme segue abaixo. Além disso, os nossos resultados foram colocados em duas tabelas (tabela 01 e tabela 02) dividindo entre trabalhos pré-clínicos e clínicos.

### 3.1 AÇÃO DO GÊNERO CITRUS NA ANSIEDADE

Alguns trabalhos (Ito et al., 2013; Carvalho-Freitas e Costa, 2002; Faturi et al, 2010; Goes et al 2012) já observaram a correlação do uso de espécies do gênero *Citrus* no tratamento da ansiedade (Viana et al, 2016). Tais pesquisas demonstram que diversos dos constituintes da planta podem estar relacionados a esse efeito ansiolítico.

Em modelos de ansiedade realizados em animais por Ito et al (2013) demonstraram um perfil de atividade ansiolítica dos extratos de *C. unshiu* e *C. reticulata*. Efeito semelhante foi encontrado por Carvalho-Freitas e Costa (2002) em extrato hidroalcoólico da *C. aurantium*. Nesse último estudo os pesquisadores também relataram efeito sedativo.

Estudos realizado em óleos essenciais de *Citrus*, também foi observado a ação ansiolíticas do óleo essencial da *C. sinensis* em modelos de roedores (Faturi, CB et al, 2010), e, ainda, em voluntários sadios submetidos a situações ansiogênicas (Goes et al, 2012). Em relação ao óleo essencial da *C. aurantium*, foi também encontrado ação ansiolítica, em modelos animais, utilizando o teste de labirinto em cruz elevado (Montoya, 2008). Em um estudo realizado por Leite et al (2008) utilizando inalação do óleo essencial das cascas de *C. aurantium* em ratos, observaram que os compostos reduziram o nível de ansiedade e estresse dos animais.

Não somente em transtornos ansiosos, o óleo essencial da *C. aurantium* apresentou uma atividade ansiolítica sobre o modelo de transtorno obsessivo compulsivo em ratos. (Pultrini, Galindo, Costa, 2006).

### 3.2 AÇÃO DO GÊNERO CITRUS NA DEPRESSÃO

Além do efeito ansiolítico, estudos observaram também efeitos antidepressivos dos compostos das diversas espécies do gênero *Citrus*. Como no estudo de Câmpelo et al (2011), seus resultados sugeriram que o óleo essencial da *C. limon* apresentou um efeito antidepressivo pelas vias noradrenérgica e serotoninérgica. Trabalho realizado por Khan e Riaz (2014) concluiu que a administração do extrato de *C. limon* (0,4 ml/kg) por 15 dias apresentou efeitos ansiolíticos e antidepressivos em modelos animais, teste de *plus maze* e nado forçado.

O óleo essencial do *Citrus sinensis* e seu efeito antidepressivo, em camundongos, foi estudado por Zhang (2019), o qual observou um efeito antidepressivo relacionado com melhorias nos sistemas neuroendócrino, neurotrófico e monoaminérgico.

Outra espécie que demonstrou efeito antidepressivo foi *Citrus máxima*. Potdar e Kibile (2011) avaliaram o extrato aquoso das folhas de *C. maxima* nos testes de nado forçado e suspensão de cauda, testes clássicos para estudar ação antidepressiva de plantas e substâncias,

e observaram um efeito antidepressivo mediado por um aumento no nível de norepinefrina em sinapses nos SNC.

### 3.3 AÇÃO DO GÊNERO CITRUS NA ESQUIZOFRENIA

Nos últimos anos, tornou-se uma prioridade a busca por opções de tratamento para a esquizofrenia que aborde as disfunções cognitivas trazidas pela doença, visto que os antipsicóticos de primeira e segunda geração são neutros nesse quesito.

Em um estudo conduzido por Bruno et al, (2017) a administração de 1000 mg/dia de Bergamota (*Citrus bergamia*) por 8 semanas, fruta com grande quantidade de flavonóides, a pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos de segunda geração, demonstraram uma melhora substancial da fluência fonêmica e do funcionamento executivo cognitivo, que consiste em tarefas como planejamento estratégico, busca organizada, inibição de respostas impulsiva, dentre outras.

### 3.4 AÇÃO DO GÊNERO CITRUS NA DEMÊNCIA

É sabido que algumas espécies de polifenóis parecem exercer propriedades anti-amiloides, podendo ser promissores para a prevenção do déficit cognitivo e da Doença de Alzheimer (Vingtdeux et al, 2010). Lefèvre-Arbogast et al (2018) evidenciaram, em uma coorte de 12 anos, que uma dieta rica em polifenóis/flavonoides foi associada a um menor risco de demência, com redução de até 50% de chance. A nobiletina e tangeretina, importantes flavonoides derivados da casca e de outras partes do gênero *Citrus* L. demonstraram capacidade para reverter a hipofunção do receptor NMDA, melhorar a lesão isquêmica, inibir a hiperfosforilação da proteína **tau**, aumentar os níveis de neprilina e modular várias cascatas de sinalização, sendo fortes candidatos a drogas para tratamento e prevenção de Alzheimer e Parkinson. (Braidy et al, 2017; Nakajima e Ohizumi, 2019)

### 3.5 AÇÃO ANTICONVULSIVANTE DO GÊNERO CITRUS

Em alguns países, diversos componentes do *Citrus aurantium* L. são usados como tratamento alternativo para epilepsia e crise convulsivas. Carvalho-Freitas e Costa (2002) observaram que o óleo essencial obtido da casca de *Citrus aurantium* foi capaz de aumentar o período de latência de convulsões do tipo tônicas, e que o extrato de sua flor (neroli) teve ação anticonvulsivante (doses de 20 mg/kg e 40 mg/kg), com cerca de 92% de proteção, em experimento de convulsões induzidas pela administração de pentilene-tetrazol (PTZ)

intravenoso, um estimulante não-específico do sistema nervoso central e bloqueador do sistema GABA, e por eletrochoque.

Essa ação do *Citrus aurantium* parece estar relacionada ao seu componente, o linalol. Estudos tem relatado a ativação de receptor benzodiazepínico por esse composto (Azanchi, Shafaroodi e Asgarpanah, 2014). Citraro et al. observou, em 2016, que o extrato rico em flavonóides, especialmente hesperidina, do suco da laranja *Citrus sinensis* diminuiu a incidência tanto de crises tônicas como clônicas na dose de 100-120 mg/kg, em experimento também mediado por PTZ.

### 3.6 AÇÃO PROTETORA CONTRA ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI) E SEUS DANOS

Vários estudos (Mahmoud et al., 2019; Testai and Calderone, 2017) já foram realizados investigando o papel benéfico de flavonóides, compostos bioativos amplamente distribuído em frutas cítricas e sucos, para a saúde cardiovascular. Alimentos à base do gênero *Citrus*, apresentariam uma ação antioxidante e anti-inflamatória, capaz de modular o metabolismo lipídico, função plaquetária e atenuando a hipertensão (Weseler e Bast, 2012).

Goetz et al, (2016), estudou a relação entre a ingestão de flavanona, uma subclasse de flavonóide muito encontrada em plantas do gênero *Citrus*, e a ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico, tendo como resultado uma associação inversa entre ambos, com redução de até 28% do risco relativo da ocorrência dessa comorbidade. Ainda sob essa perspectiva, Wang et al (2017), no ano seguinte, testou o potencial da naringenina, um dos compostos da flavanona, *in vitro* e *in vivo*, em células neuronais pós-AVCi, obtendo uma maior proliferação dessas células corticais, com redução do edema cerebral, da apoptose e do estresse oxidativo. Além disso, outra subclasse, a heptametoxiflavona, mostrou efeito protetor contra disfunção de memória de curto prazo induzida por isquemia, através de um conjunto de mecanismos envolvendo resgate da morte neuronal, estimulação da neurogênese e supressão da ativação microglial (Okuyama, 2015).

TABELA 01: TABELA DE COMPOSTOS QUÍMICOS E SEUS EFEITOS EM MODELOS PRÉ-CLÍNICOS

Autores e ano	Modelos Animais	Substâncias estudadas e respectivas doses	Doses e Via de administração	Efeitos
Ito; Shin et al., 2013.	Camundongos machos – testes comportamentais em modelo de ansiedade	Extratos de <i>C. unshiu</i> e <i>C. reticulata</i>	-	Atividade ansiolítica
Carvalho-Freitas; Costa, 2002	Camundongos machos – testes comportamentais de atividade sedativa, ansiolítica e anticonvulsivante	Óleo essencial da casca e extrato hidroalcoólico (70%) de folhas de <i>C. aurantium</i> ;	0.5 ou 1.0 g/kg via oral	O extrato apresentou atividade ansiolítica e efeito sedativo, já a fração apresentou efeito sedativo
Faturi; Leite et al. 2010.	Ratos Wistar machos – testes comportamentais em modelo de ansiedade	Óleo essencial de <i>C. sinensis</i> ;	100, 200 ou 400 microl de aroma durante 5 minutos por inalação	Atividade ansiolítica aguda do óleo em ratos
Montoya; Moreno et al., 2008	Camundongos swiss albinos – teste comportamental do labirinto em cruz elevada	Óleo essencial de <i>C. aurantium</i> ;	500 e 1000 mg/kg, via oral	Atividade ansiolítica
Leite; Fassin-Júnior, et al., 2008	Ratos wistar machos – teste comportamentais em modelo de ansiedade	Óleo essencial das cascas de <i>C. aurantium</i> ;	Concentrações de 1%, 2,5% e 5% durante 7 minutos por inalação	Exposição ao óleo essencial de laranja pode reduzir a ansiedade, além de ter diminuído o estresse psicológico com segurança, sem os efeitos adversos típicos de medicação convencional.
Pultrini; Galindo; Costa, 2006.	Camundongos – testes comportamentais em modelo de ansiedade e de transtorno obsessivo-compulsivo	Óleo essencial da <i>C. aurantium</i>	0,5 e 1 mg/kg via oral	Atividade ansiolítica mais específica sobre o modelo de transtorno obsessivo compulsivo

Campelo; Gonçalves-e-Sá, et al., 2011.	Ratos – testes comportamentais em modelo de ansiedade e depressão	Óleo essencial das folhas de <i>C. limon</i> ;	50, 100 e 150 mg/kg, via oral	Efeitos sedativos e ansiolíticos, além de efeito antidepressivo.
Khan; Riaz, 2014.	Modelo animal (Ratos – testes comportamentais em modelo de ansiedade e depressão)	Extrato de <i>C. limon</i> ;	0,2; 0,4 e 0,6 ml/kg por 15 dias, via oral	Atividade ansiolítica e efeito antidepressivo
Zhang; Yang, et al., 2019	Camundongos machos – testes comportamentais em modelo de depressão	Óleo essencial do <i>C. sinensis</i>	N.I.	Efeito antidepressivo relacionado com melhorias nos sistemas neuroendócrino, neurotrófico e monoaminérgico
Potdar; Kibile 2011	Camundongos swiss albinos – testes comportamentais em modelos de depressão	Extrato aquoso das folhas de <i>C. máxima</i> .	100, 200 e 300 mg/kg, via oral	Efeito antidepressivo mediado por um aumento no nível de norepinefrina em sinapses do SNC
Vingdeux; Giliberto et al., 2010.	Ratos machos transgênicos – encéfalos foram analisados pelos métodos ELISA e Western Blot	Dieta com acréscimo de reverterol	0,35% de reverterol, via oral	O reverterol demonstrou diminuir o acúmulo extracelular de beta-amiloide, tendo ação contra a Doença de Alzheimer
Citraro; Navarra et al., 2016.	Ratos e camundongos – modelos de epilepsia em roedores	Extrato rico em flavonoides, especialmente hesperidina e do suco de <i>C. sinensis</i> .	40, 80, 100 e 120 mg/kg, via intraperitoneal	Efeitos antiepiléticos, provavelmente mediados pela inibição dos receptores NMDA e atividade agonística nos receptores GABA
Carvalho-Freitas; Costa; 2002	Camundongos swiss machos	Óleo obtido da casca de <i>C. aurantium</i>	0,5 e 1g/kg, via oral	Óleo essencial obtido da casca de <i>Citrus</i>

				<i>aurantium</i> aumentou o período de latência de convulsões do tipo tônicas
Azanchi; Shafaroodi; Asgarpanah, 2014	Camundongos machos	Extrato da flor de <i>Citrus aurantium L.</i> (neroli)	20 e 40 mg/kg, via intravenosa	Neroli possui componentes biologicamente ativos com propriedades anticonvulsivantes
Wang; Chen, et al., 2017	<i>In vitro</i> : Ratos neonatos Sprague-Dawley – dissecação do córtex cerebral e análise das células. <i>In vivo</i> : Ratos machos Sprague-Dawley – indução de isquemia cerebral pela oclusão de carótidas	Naringenina.	<i>In vitro</i> : 20 µM, 40 µM e 80 µM. <i>In vivo</i> : Via intraperitoneal de 80 µM.	Maior proliferação dessas células corticais, com redução do edema cerebral, da apoptose e do estresse oxidativo
Okuyama, 2015	Ratos – dissecação do hipocampo	A casca da <i>C. kawachiensis</i>	N.I	Efeito protetor contra disfunção de memória de curto prazo induzida por isquemia

Legenda: N.I.: Não Informado

TABELA 02: TABELA DE COMPOSTOS QUÍMICOS E SEUS EFEITOS EM MODELOS CLÍNICOS

Autores e ano	Modelos Clínicos	Substâncias estudadas e respectivas doses	Doses e Via de administração	Efeitos
Goes; Antunes, et al., 2012.	Voluntários sadios submetidos a um modelo de ansiedade, a versão de vídeo-monitorada do Stroop-Color Word Test	Óleo essencial de <i>C. sinensis</i> ;	2,5, 5 ou 10 gotas	Atividade ansiolítica aguda sobre situações ansiogênicas
Bruno; Pandolfo, et al., 2017.	Através por escalas como: Brief Psychiatric Rating Scale, Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Verbal Fluency Task-Controlled Oral Word Association Test, e Stroop Color-Word Test	Suplementação com fração polifenólica da Bergamota ( <i>C. bergamia</i> ).	Via oral de 1000 mg/d por 8 semanas	Melhora na cognição de pacientes esquizofrênicos tratados com antipsicóticos de segunda geração
Lefèvre-Arbogast; Gaudout, et al., 2018.	Coorte de 12 anos	Dieta com ingestão de 26 subclasses de polifenóis	N.I	Dieta rica em polifenóis/flavonoides associou-se a um menor risco de demência
Weseler; Bast, 2012	Coorte prospectivo de 5 anos com 20.024 participantes	Questionários coletavam informações sobre os flavonoides ingeridos pelo participante	Questionários coletavam informações sobre os flavonoides ingeridos pelo participante	Maior consumo de flavononas foi inversamente proporcional à ocorrência de AVC isquêmico

Legenda: N.I.: Não Informado

**4 CONCLUSÃO**

Várias pesquisas foram conduzidas com o gênero Citrus em doenças relacionadas ao SNC. Também foram observadas pesquisas pré-clínicas, em modelos animais, e clínicas dentro dessas áreas da medicina.

No que diz respeito ao uso do gênero Citrus no tratamento de transtornos psiquiátricos, os estudos estão mais avançados na ação ansiolítica e antidepressiva. Nenhum estudo foi encontrado em modelos animais de transtornos bipolares ou ensaios clínicos. Contudo, não se observou estudos clínicos com padronização de doses, via de administração e tempo de tratamento para ansiedade e depressão.

Em relação a doenças neurológicas foram observados trabalhos clínicos relevantes com o de Lefèvre-Arbogast et al (2018), uma coorte de 12 anos que evidenciou que uma dieta rica em polifenóis/flavonoides estava associada a um menor risco de demência, com redução de até 50% de chance. Pesquisas também têm demonstrado ação, no gênero Citrus, como anticonvulsivante e com ação neuroprotetora no AVCi.

Em suma, nossos resultados demonstram que o gênero Citrus tem apresentado importante ação neuroprotetora, principalmente devido a sua ação antioxidante e neuroinflamatória, em doenças/desordens do SNC.

**REFERÊNCIAS**

AZANCHI, T.; SHAFAROODI, Hamed; ASGARPAHAH, Jinous. Anticonvulsant activity of Citrus aurantium blossom essential oil (neroli): involvement of the GABAergic system. **Natural product communications**, v. 9, n. 11, p. 1615, 2014.

BRAIDY, N. et al. Neuroprotective Effects of Citrus Fruit-Derived Flavonoids, Nobiletin and Tangeretin in Alzheimer's and Parkinson's Disease. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**. v. 16, n. 4, p. 387-397, 2017.

BRUNO, A. et al. Bergamot polyphenolic fraction supplementation improves cognitive functioning in schizophrenia: data from an 8-week, open-label pilot study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 37, n. 4, p. 468-471, 2017.

CAMPELO, L. M. L. et al. Sedative, anxiolytic and antidepressant activities of Citrus limon (Burn) essential oil in mice. **Pharmazie**, v. 66, p. 623-627, 2011.

CARVALHO-FREITAS, M. I. R.; COSTA, M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 12, p. 1629-1633, 2002.

CITRARO, R. et al. The anticonvulsant activity of a flavonoid-rich extract from orange juice involves both NMDA and GABA-benzodiazepine receptor complexes. **Molecules**, v. 21, n. 9, p. 1261, 2016.

COSTA, K.C. et al. O uso de fitoterápicos e plantas medicinais em processo de redução de peso: analisando prescrições nutricionais et al. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p.3484- 3504, 2020.

DAI, Qi et al. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. **The American journal of medicine**, v. 119, n. 9, p. 751-759, 2006.

DE MATTOS JUNIOR, D. et al. CITROS: principais informações e recomendações de cultivo. **Instituto Agrônômico**. 2005.  
[http://www.iac.sp.gov.br/imagem\\_informacoestecnologicas/43.pdf](http://www.iac.sp.gov.br/imagem_informacoestecnologicas/43.pdf)

FATURI, C. B. et al. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. **Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 34, p. 605- 609, 2010.

GUIMARÃES, R. et al. Targeting excessive free radicals with peels and juices of Citrus fruits: grapefruit, lemon, lime and orange. **Food Chemical Toxicology**, v. 48, p. 99-106, 2010.

GOES, T. C. et al. Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 18, p. 798- 804, 2012.

GOETZ, M. E. et al. Flavanone intake is inversely associated with risk of incident ischemic stroke in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. **The Journal of nutrition**, v. 146, n. 11, p. 2233-2243, 2016.

HEO, H. J. et al. Effect of antioxidant flavanone, naringenin, from *Citrus junos* on neuroprotection. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 6, p. 1520-1525, 2004.

HERNANDEZ, L. et al. Use of medicinal plants by ambulatory patients in Puerto Rico. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 41, p. 2060-2064, 1984.

ITO, A. et al. Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus peels) in the Elevated Open-Platform Test. **Molecules**, v. 18, p. 10014-10023, 2013.

JAMORA, D. Citrus variety found with anti-cancer properties. **Agriculture (Philippines)**, 2011.

KHAN, R. A.; RIAZ, Azra. Behavioral effects of citrus limon in rats. **Metabolic Brain Disease**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 589-596, 2014.

LEFÈVRE-ARBOGAST, S. et al. Pattern of polyphenol intake and the longterm risk of dementia in older persons. **Neurology**, v. 90, n. 22, p. 1979-1988, 2018.

LEITE, M. P. et al. Behavioral effects of essential oil of Citrus aurantium L. inhalation in rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 661-666, 2008.

LV, X. et al. Citrus fruits as a treasure trove of active natural metabolites that potentially provide benefits for human health. **Chemistry Central Journal**, v. 9, n. 1, p. 68, 2015.

MAHMOUD, A. M. et al. Beneficial Effects of Citrus Flavonoids on Cardiovascular and Metabolic Health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v. 2019, p. 1- 19.

MONTOYA, C. et al. El uso del laberinto em cruz elevado para medir los efectos ansiolíticos producidos por el Citrus aurantium L. (petit grain) en los ratones. **Med actual**, v. 9, p. 8-12, 2008.

NAKAJIMA, A.; OHIZUMI, Y. Potential benefits of nobiletin, a citrus flavonoid, against Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 14, p. 3380, 2019.

OKUYAMA, S. Effects of bioactive substances from citrus on the central nervous system and utilization as food material. **Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 135, n. 10, p. 1153-1159, 2015.

POTDAR, V. H.; KIBILE, S. J. Evaluation of Antidepressant-like Effect of Citrus Maxima Leaves in Animal Models of Depression. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 14, n. 5, p. 478-483, 2011.

PULTRINI, A. M.; GALINDO, L. A.; COSTA, M. Effects of the essential oil from Citrus aurantium L. in experimental anxiety models in mice. **Life Sciences**, v. 78, p. 1720-1725, 2006.

TESTAI, L.; CALDERONE, V. Nutraceutical value of citrus flavanones and their implications in cardiovascular disease. **Nutrients**, v. 9, n. 5, p. 502, 2017.

VIANA, M. D. M. et al.. Potencial ansiolítico do gênero Citrus: revisão integrativa da literatura. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR, Umuarama**, v. 20, n. 1, p. 73-79, 2016.

VINGTDEUX, V. et al. AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid- $\beta$  peptide metabolism. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 12, p. 9100-9113, 2010.

WANG, A; ZHOU, M; LIN, W. Antioxidative and anti-inflammatory properties of Citrus sulcate extracts. **Food Chemistry**. v 124, p. 958-963, 2011.

WANG, K. et al. Naringenin prevents ischaemic stroke damage via anti- apoptotic and anti-oxidant effects. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 44, n. 8, p. 862-871, 2017.

WESELER, A. R.; BAST, A. Pleiotropic-acting nutrients require integrative investigational approaches: the example of flavonoids. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 60, n. 36, p. 8941-8946, 2012.

ZHANG, L. et al. Antidepressant-like Effect of Citrus sinensis (L.) Osbeck Essential Oil and Its Main Component Limonene on Mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S.L.], v. 67, n. 50, p. 13817-13828, 2019.