

LARANJA AMARGA (*Citrus aurantium*) COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA OBESIDADE.

Thayse Wilma Nogueira de Oliveira¹, Sabrina Almondes Teixeira², Victor Alves de Oliveira³, Andressa Nathanna Castro⁴, Monyque Rodrigues Martins⁵, Stella Regina Arcanjo Medeiros⁶.

¹Nutricionista Residente em Nutrição Clínica, Programa de Residência em Nutrição Clínica do Hospital dos Servidores do Estado de Pernambuco vinculado à Universidade Federal de Pernambuco (HSE/UFPE).

thaysewilma@yahoo.com.br

²Nutricionista Mestre em Alimentos e Nutrição (UFPI). Docente vinculada ao curso de Nutrição da Universidade Federal do Piauí (UFPI/CSHNB). sabrina.almondes@hotmail.com

³Nutricionista Mestrando em Ciências e Saúde, Universidade Federal do Piauí (UFPI).

victor_oliveira_alves@hotmail.com

⁴Nutricionista, Universidade Federal do Piauí (UFPI/CSHNB). andressacastro_12@hotmail.com

⁵Graduanda em Nutrição, Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN). monyquerm@hotmail.com

⁶Engenheira de Alimentos Doutora em Biotecnologia (RENORBIO/UECE). Docente vinculada ao curso de Nutrição da Universidade Federal do Piauí (UFPI/CSHNB). *Correspondência: Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Rua Cícero Duarte, s/n, Bairro Junco, CP 64.607-670, Picos-PI, Brasil. stellaarcanjo@yahoo.com.br

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo pesquisar na literatura informações que demonstrem a eficácia da laranja amarga (*Citrus aurantium*) como coadjuvante no tratamento da obesidade. Para isto, realizou-se pesquisa bibliográfica integrativa nos bancos de dados *online*, utilizando os seguintes termos e combinações entre eles, bem como suas correspondências em inglês: “Fitoterápicos na obesidade”, “*Citrus aurantium*”, “laranja amarga”, “*Citrus aurantium* e obesidade”. A partir disto, foram selecionados 43 artigos científicos publicados em periódicos, nos últimos dez anos, a fim de compor a base teórica deste artigo. O *Citrus aurantium* ou laranja amarga é uma planta utilizada na medicina tradicional chinesa, rica em flavonoides e alcaloides, como a sinefrina. Esta é a principal responsável pelo efeito antiobesidade da laranja amarga, por aumentar o metabolismo e a lipólise e reduzir a motilidade gástrica, tudo através da estimulação dos receptores β -3 adrenérgicos, o que pode culminar na perda de peso. Porém, alguns estudos ainda apresentam resultados contraditórios sobre a redução do peso. Com relação a sua segurança, foi evidenciado que a mesma não apresenta toxicidade em doses elevadas, no entanto, pesquisadores alertam sobre possíveis efeitos negativos sobre o sistema cardiovascular quando associado a outros compostos, como cafeína. Portanto, pôde-se constatar que o produto possui substâncias capazes de agir sobre o metabolismo do indivíduo, auxiliando de forma eficaz no tratamento da obesidade, sem toxicidade relevante quando empregado de forma isolada. Porém, é necessária a realização de mais estudos que comprovem seus benefícios em longo prazo.

Palavras-chave: Fitoterapia. *Citrus aurantium*. Sinefrina. Perda de peso.

BITTER ORANGE (*Citrus aurantium*) AS A COADJUVANT IN THE OBESITY TREATMENT

ABSTRACT

This work aimed to investigate in the literature information that demonstrates the bitter orange (*Citrus aurantium*) efficacy as a coadjuvant in the obesity treatment. For this, integrative bibliographic research was done in the online databases, using the following terms and combinations between them, as well as their correspondences in English: "Herbal remedies for obesity", "*Citrus aurantium*", "bitter orange", "*Citrus aurantium* and obesity". From this, 43 scientific articles published in periodicals were selected in the last ten years, in order to compose the theoretical basis of this article. *Citrus aurantium* or bitter orange is a plant used in traditional chinese medicine, rich in flavonoids and alkaloids such as synephrine. This is mainly responsible for the antiobesity effect of bitter orange, by increasing metabolism and lipolysis and reducing gastric motility, all through the stimulation of β -3 adrenergic receptors, which can lead to weight loss. However, some studies still have contradictory results on weight reduction. Regarding its safety, it was evidenced that it does not present toxicity in high doses, however, researchers warn about possible negative effects on the cardiovascular system when associated with other compounds, such as caffeine. Therefore, it can be verified that the product has substances capable of acting on the metabolism of the individual, effectively aiding in the treatment of obesity, without relevant toxicity when used alone. However, more studies are needed to prove its long-term benefits.

Keywords: Phytotherapy. *Citrus aurantium*. Synephrine. Weight loss.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal (1). Estima-se que, em todo o mundo, um bilhão de adultos estejam com sobrepeso e cerca de 475 milhões sejam obesos (2-3). No Brasil, a proporção de pessoas obesas atinge 14,7%, podendo chegar à 20% da população nacional em 2025. Expectativa esta, superada pela população norte americana, a qual aponta para o mesmo ano, 40% de aumento para o sobrepeso. (4-5).

A etiologia da obesidade é complexa, multifatorial, resultante da interação genética e ambiental, mediada por fatores sociais, econômicos, endócrinos, metabólicos e psiquiátricos (6). Sua incidência está associada ao desenvolvimento de doenças crônicas e ao aumento do risco de mortalidade precoce. O tratamento é complexo e envolve a dietoterapia, exercício físico, modificação no comportamento alimentar, psicoterapia e, eventualmente, farmacoterapia. Mesmo com variadas opções terapêuticas, o sucesso na perda de peso, frequentemente, é difícil de ser alcançado e/ou mantido (7-8).

Na busca de novas perspectivas para o tratamento da obesidade, a fitoterapia desponta como mais uma alternativa. Esta é caracterizada pelo tratamento de estados patológicos através da utilização de substratos naturais de origem botânica. Seu baixo custo e poucos efeitos colaterais são fatores que tornam a fitoterapia cada vez mais popular, no entanto poucos estudos apresentam evidências consistentes de segurança e eficácia (9-11).

Atualmente, as plantas medicinais são utilizadas por cerca de 80% da população mundial, como um recurso medicinal alternativo (12). De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26 de 13/05/2014, medicamentos fitoterápicos são os produtos obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais (13-14). Em 2008 os fitoterápicos movimentaram globalmente US\$ 21,7 bilhões por ano, representando uma parcela significativa no mercado de medicamentos. No Brasil, este mercado movimenta cerca de US\$ 400 milhões e representariam cerca de 6,7% das vendas do setor de medicamentos (15-16).

Os medicamentos fitoterápicos utilizados para perda de peso agem no organismo como moderadores de apetite ou aceleradores de metabolismo, promovendo redução da ingestão alimentar, diminuindo os níveis séricos de colesterol, além de ação antioxidante, diurética e lipolítica. Uma grande variedade de materiais naturais, com diferentes características químicas e farmacológicas tem sido explorada por seus potenciais no tratamento da obesidade, dentre eles pode-se citar o *Citrus aurantium* (17-20).

A Laranja amarga (*Citrus aurantium*), conhecida também por laranjeira amarga, laranjeira cavalo, laranjeira azeda ou laranjeira de Sevilha, é uma planta de origem asiática, pertencente à família *Rutaceae*, popularmente utilizada como medicamento ou suplemento dietético. Suas folhas, flores, frutos e sementes têm sido usados na medicina popular como antiescorbútico, antiespasmódico, anti-hemorragico, apetitivo, colagogo, cosmético, digestivo, febrífugo, hipnótico, sedativo, tônico e vermífugo (21-24, 20).

Além das propriedades citadas, o *C. aurantium* também tem sido postulado como agente promotor da perda de peso, no entanto, ainda há controvérsias sobre seus resultados. Diante da procura cada vez maior por substâncias naturais que auxiliem no tratamento da obesidade, este trabalho teve por objetivo pesquisar na literatura informações que demonstrem a eficácia da laranja amarga como auxiliar no tratamento da obesidade.

METODOLOGIA

Para formulação do trabalho realizou-se uma revisão bibliográfica integrativa em busca de artigos que contemplem assuntos relacionados ao uso da laranja amarga na obesidade. A pesquisa se deu nos bancos de dados *MedLine*, *PubMed*, *Lilacs*, *SciELO*, bem como no Google acadêmico, utilizando os descritores: “Fitoterápicos na obesidade”, “*Citrus aurantium*”, “laranja amarga”, “*Citrus aurantium* e obesidade”; bem como seus correspondentes em inglês. Para seleção dos artigos foi adotado o critério de ano de publicação e relevância do conteúdo, ou seja, artigos que continham informações a respeito dos fitoterápicos em estudo no tratamento da obesidade publicados nos últimos dez anos (2006-2016). Com base nesses critérios, foram selecionados 43 artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais para compor a base teórica deste artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Historicamente, a laranja amarga era utilizada na medicina tradicional chinesa para uma variedade de aplicações clínicas e em produtos rotulados com os nomes chineses *zhi-shi*, ou *zhi Qiao* (25). Sua polpa é tônica e alcalinizante, o que torna favorável para pessoas com problemas hepáticos; porém os diabéticos deve ter cautela ao ingeri-la. A casca é a parte do fruto mais utilizada como fitoterápico devido suas propriedades funcionais e de sabor. As folhas e os ramos produzem essências aromáticas e infusões sedativas, aconselhadas para pessoas nervosas. As flores também apresentam, dentre outras ações, a sedativa e antiespasmódicas (24).

Atualmente, o interesse pelos frutos tem crescido devido ao seu uso em produtos emagrecedores e para aumentar o desempenho. Desde 1927, a sinefrina, principal composto ativo da laranja amarga, tem sido utilizada como um produto farmacêutico, geralmente sob o nome oxedrine (22, 25). O extrato da laranja amarga foi patenteado e pode ser encontrado no comércio sob o nome Advantra Z® (26).

Apesar de utilizado há muito tempo, o extrato do *C. aurantium* ganhou respaldo após a proibição do efedra pela *Food and Drug Administration* em Abril de 2004. Esta substância é similar a sinefrina da laranja amarga e foi proibida em suplementos alimentares para perda de peso, devido às suas ações deletérias sobre o sistema cardiovascular em doses acima de 10mg (27-30). No mercado farmacêutico pode-se encontrar produtos comercializados como: “Livre de efedrina”, contendo geralmente *C. aurantium*, extrato padronizado contendo de 3% a 6% de sinefrina (31).

Composição Fitoquímica

O fruto da *C. aurantium* L contém aproximadamente 10% de flavonoides como a naringina, hesperidina e nobiletina, carotenóides e inúmeras feniletilaminas, metiltiramina, tiramina, octopamina e, sobretudo, sinefrina (27, 32, 33, 23). A fruta verde da laranja amarga contém ainda ácido ascórbico, acetaldeído, ácido acético, β -copaeno, β -elemene, β -ocimene, ácido cinâmico, ácido citronélico, d-limoneno, linalol, ácido málico, ácido palmítico, ácido fenilacético, ácido tânico, pectina, valenceno, violaxantina, entre outros (28).

A sinefrina encontra-se presente em maiores quantidades na casca e no fruto da laranja amarga, variando sua concentração entre 0,1 a 2,0%. A casca da laranja ainda contém um óleo essencial composto por 75-90% de d-limoneno (monoterpeno comumente utilizado como condimento em alimentos e bebidas), além de flavonóides, cumarinas, triterpenos, vitamina C, caroteno e pectina. A composição dos óleos essenciais das folhas, flores e casca varia significativamente. O acetato de linalila (50%) é o principal constituinte do óleo extraído a partir das folhas e o linalol (35%) em óleo a partir das flores (28, 34-36).

Atividade Antiobesidade

O efeito antiobesidade atribuído ao *C. aurantium* se deve a presença da sinefrina, estimulante com propriedades similares a cafeína e efedrina, que atua aumentando o metabolismo, gasto energético e suprimindo o apetite. A sinefrina ocorre como três isômeros: *para*-sinefrina, *meta*-sinefrina e *orto*-sinefrina, estando o primeiro presente no *C. aurantium*. No que diz respeito à composição estrutural e atividade biológica, a sinefrina é semelhante à efedrina, diferindo pela presença de um grupo hidroxila na posição *para* do anel benzeno (30). Estas diferenças estruturais alteram grandemente a farmacocinética da *p*-sinefrina, resultando em pouco ou nenhum efeito cardiovascular (37).

A sinefrina atua aumentando o metabolismo através da estimulação do receptor β -3 adrenérgico, evitando os efeitos secundários negativos sobre o sistema cardiovascular, pois não atuam nos receptores α -1, α -2, β -1, β -2, os quais estão relacionados à pressão sanguínea e aos batimentos cardíacos. Os receptores β -3 adrenérgicos estão presentes em diferentes células, atuando em uma variedade de funções, dentre as quais a estimulação das células do tecido adiposo, aumentando a

taxa de metabolismo basal e comandando a queima da gordura, através de estimulação da lipólise e da perda de calorías (20, 24, 35, 38, 39).

Em estudo (29) foi evidenciado a atividade lipolítica da sinefrina dietética, porém em menor intensidade quando comparada a outras drogas simpaticomiméticas como a isoprenalina. Em complementariedade (40) foi demonstrado que a sinefrina da *C. aurantium* aumentou em 29% o gasto energético em mulheres quando consumida com a refeição, enquanto que, quando ingerida sozinha aumentou apenas 4%. Este resultado foi semelhante ao obtido por outras pesquisas (41-43), as quais relataram aumento no metabolismo ao utilizar o *C. aurantium*. Muitas das ações destes compostos são principalmente catabólicas, o que indica, pelo menos em princípio, efeitos na perda de peso em indivíduos (44).

Testes (37) com doses de 50mg de p-sinefrina mostraram aumento no metabolismo, efeito este também associado com os flavonoides hesperidina e naringina (presentes na *C. aurantium*), obtendo aumento de 17,7% na taxa metabólica de repouso quando comparado ao grupo controle. O mecanismo pelo qual a naringina e hesperidina aumentam o efeito termogênico da p-sinefrina pode envolver o aumento da expressão de adiponectina, conhecido por desempenhar um papel no metabolismo de lipídeos e glicose (45). Estes dados sugerem que essa combinação pode auxiliar na perda de peso, sem provocar efeitos adversos em curto prazo (37).

Agonistas adrenérgicos, como a sinefrina, atuam também reduzindo a motilidade gástrica, da mesma forma que a colecistoquinina e outros peptídeos intestinais, reduzindo a ingestão de alimentos e levando a perda de peso (46). Existem evidências no que se refere à redução significativa na motilidade e esvaziamento gástrico em camundongos (47), resultado este contrário ao obtido em estudos com ratos (48). No entanto, há poucas evidências a respeito em humanos, o que pôde ser percebido em dois estudos-piloto, utilizando suplementos alimentares contendo extrato de *C. aurantium*, os quais não conseguiram identificar diferença significativa entre os grupos tratados e placebo sobre a ingestão de alimentos, apetite e composição corporal (46, 49).

Outro alcaloide presente na laranja amarga e que está associado com a perda de peso é a octopamina. Esta, que também ocorre na forma de isômeros posicionais, apresenta atividade sobre os receptores β -3 adrenérgicos e foi capaz de induzir a lipólise em ratos, *hamster* e cão em pesquisa realizada, potencializando a capacidade lipolítica do extrato de *C. aurantium* (30).

O efeito emagrecedor do *C. aurantium* é atribuído também aos seus flavonoides. Pesquisadores (50) descobriram, através da cultura de células, que os flavonoides da laranja amarga são capazes de suprimir a adipogênese pela regulação negativa da expressão de genes que são relevantes para a acumulação e metabolismo de lipídios, além inibir a diferenciação de adipócitos em adipócitos 3T3-L1, atenuando a via Akt/GSK3b e promovendo a lipólise de adipócitos maduros. Este resultado demonstra que o extrato da planta puro, sem adição de outras substâncias, já é potencialmente eficaz na promoção da perda de peso, pois não depende apenas de nutrientes isolados, mas do conjunto que caracteriza o fitoterápico.

Pesquisas que avaliam o efeito anti-obesidade de plantas medicinais envolvem não só uma substância ativa isolada, mas também outros metabólicos bioativos como flavonóides, glicocorticoides, ácidos graxos, entre outros, que fazem naturalmente parte da planta, contribuindo para melhoria do estado inflamatório, glicêmico e oxidativo do corpo, acompanhada com a regulação da sensibilidade à insulina, homeostase da glicose, metabolismo lipídico e efeitos hipolipemiantes (51-53).

O consumo de tais plantas, em dose ideal, pode induzir a perda de peso gradual e naturalmente, enquanto que os medicamentos sintéticos geralmente atuam mais rapidamente, causando mudanças consideráveis na função normal do corpo, o que poderia resultar em efeitos desfavoráveis (54-55). Nutricionistas e especialistas em saúde acreditam que um nível razoável de atividade física e hábitos alimentares adequados, são os dois princípios básicos de um estilo de vida saudável (LAU et al., 2007). Incorporando estes ingredientes naturais na dieta diária ajudaria o indivíduo a perder peso de maneira mais fácil, barata, rápida e saudável (51).

Apesar da comprovação científica a respeito dos seus efeitos sobre o metabolismo, pesquisas envolvendo o *C. aurantium* na perda de peso ainda apresentam resultados contraditórios (56). Em um estudo (24), o qual avaliou, em camundongos suíços, o extrato aquoso da laranja amarga, pode-se perceber a ineficácia desta fórmula, visto não ter sido verificada perda de peso significativa no grupo tratado em relação ao controle. Resultado semelhante foi obtido ao se oferecer o extrato de *C. aurantium* nas concentrações de 1,0 a 1,5g/Kg em ratos diabéticos, o qual evidenciou aumento de peso e não a perda (33). Estas evidências discordantes sugerem a necessidade de estudos futuros nesta área de modo a evitar falhas, e estabelecer padrões de segurança e eficácia para utilização da laranja amarga.

Segurança e Toxicidade

Informações de segurança sobre o *C. aurantium* são extremamente limitadas, principalmente em se tratando de seus possíveis efeitos sobre o sistema cardiovascular. Apesar do *C. aurantium* fornecer nutrientes que auxiliam na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, estudos ainda indicam que a utilização de produtos que contêm sinefrina produzem efeitos negativos sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca em seres humanos (28, 57).

Diante disto, um estudo (30) foi desenvolvido em ratos, utilizando a sinefrina e um extrato botânico contendo outros componentes. Neste, os autores constataram que 95% dos animais tratados com p-sinefrina não desenvolveram efeitos adversos sobre a frequência cardíaca ou pressão arterial, na dose de 50mg. Quando foi adicionado a cafeína ao composto, houve o aumento nestes parâmetros, indicando que doses elevadas de p-sinefrina em combinação com a cafeína podem resultar em efeitos cardiovasculares.

Em outra pesquisa (58), com delineamento duplo-cego, não foram evidenciados efeitos cardiovasculares em humanos saudáveis que receberam administração oral de extrato da laranja amarga (aproximadamente 49 mg de p-sinefrina) duas vezes ao dia, durante 60 dias. Estes dados também puderam ser evidenciados utilizando concentrações semelhantes de p-sinefrina (37, 48, 59, 60).

Estes questionamentos a respeito da laranja amarga e p-sinefrina resultaram no desenvolvimento de um estudo (61) a fim de verificar denúncias frente a *Food and Drug Administration* (FDA), envolvendo estes compostos entre os anos de 2004-2009. Após averiguação, o autor encontrou 22 denúncias associadas a efeitos adversos da laranja amarga e 10 relatórios de casos clínicos, onde foi possível observar o envolvimento de produtos para perda de peso contendo *C. aurantium* com incidentes cardiovasculares e outros eventos adversos. No entanto, o autor questiona a reprodutibilidade dos estudos realizados e relata que os produtos testados envolviam suplementos dietéticos contendo outros compostos, como a cafeína, não sendo possível extrapolar a causa desses efeitos para a sinefrina. Além disso, os estudos abordam a utilização aguda do extrato de *C. aurantium*, e geralmente estes produtos são consumidos durante um longo período de tempo, sendo necessária uma avaliação crônica para estabelecer sua segurança (32, 58).

Pesquisas a respeito de sua toxicidade (30) verificaram que a sinefrina, componente da Laranja amarga, não causa toxicidade em ratos quanto administrada

em doses baixas. No entanto, existe baixa toxicidade quando administrada de forma subcrônica, sendo possível alteração no metabolismo oxidativo de ratos (31).

O efeito teratogênico do *C. aurantium* também foi objeto de estudo. Este foi avaliado por meio do óleo essencial, o qual foi testado em ratas gestantes durante a pré-implantação e o período de organogênese, constatando-se que o óleo não causou nenhum efeito teratogênico nas doses de 125, 250 e 500mg/Kg (36).

Utilização e Dose

O *C. aurantium* tem como recomendação de preparo a decocção, utilizando 1 a 2g da casca seca da laranja amarga, cozido por 10 a 15 minutos em uma xícara de água, podendo ser consumido até três copos por dia. Pode ainda ser utilizada sob forma de tintura, recomendando-se a ingestão de doses de 2 a 3 ml três vezes ao dia; ou como infusão utilizando-se a fruta *in natura* ou seca (28).

Em relação à sinefrina, composto presente no *C. aurantium* e utilizado na padronização de fitoterápicos, é recomendado a dose de 20 mg, sendo seguro até 60 mg para utilização crônica. Devem ser utilizadas doses de até 600 mg amarga laranja por dia, para aumentar a lipólise e ação termogênica, tem ação ligeiramente sedativa (36, 38, 39).

O extrato da laranja amarga é utilizado como matéria-prima no mercado nacional em diferentes produtos dietéticos, suplementos alimentares e compostos manipulados em farmácias magistrais (62). Vale ressaltar que, a utilização da *C. aurantium* (sinefrina) em suplementos, pode estar associada a outros compostos, podendo provocar efeitos adversos ao consumidor, por isto, é recomendado que antes de utilizar este tipo de produto procure-se o auxílio de nutricionista ou médico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao considerar as pesquisas desenvolvidas com o extrato da laranja amarga, pôde-se constatar que o produto possui substâncias capazes de agir sobre o metabolismo do indivíduo, auxiliando de forma eficaz na redução do peso e no tratamento da obesidade. Porém, fatores como dose, tempo e forma de utilização, podem interferir no desempenho do fitoterápico, sendo necessária a realização de mais estudos que comprovem seus benefícios em longo prazo.

Quanto à segurança, fator preocupante apontado na em algumas pesquisas, conclui-se que o extrato da laranja amarga e a p-sinefrina, seu componente ativo, não causam efeitos negativos sobre o sistema cardiovascular. No entanto, quando

associado a outras substâncias como a cafeína, podem causar aumento na frequência cardíaca e pressão arterial, comprometendo a saúde do indivíduo. Desta forma, é necessário que a utilização deste fitoterápico seja acompanhada por profissional capacitado e seu uso deve ser associado a prática de atividade física e uma dieta balanceada.

REFERÊNCIAS

1. Linhares RS, Horta BL, Gigante DP, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA. Distribuição de obesidade geral e abdominal em adultos de uma cidade no Sul do Brasil Distribution of general and abdominal obesity in adults in a city in southern Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2012; 28(3): 438-448.
2. IASO. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY. Adult overweight and obesity in the European Union (EU27). London: IASO; 2012. Disponível em: <http://www.iaso.org/resources/world-map-obesity/>. Acesso em setembro de 2016.
3. Malta DC, Andrade SC, Claro RM, Bernal RTI, Monteiro CA. Evolução anual da prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2012. *Rev Bras Epidemiol Suppl PeNSE*. 2014; 17:267-276.
4. Conde WL, Borges C. O risco de incidência e persistência da obesidade entre adultos brasileiros segundo seu estado nutricional ao final da adolescência. *Rev Bras Epidemiol*. 2011; 14(1):71-9.
5. Hoffmann R. Condicionantes do sobrepeso e da obesidade de adultos no Brasil, 2008-2009. *Segurança Alimentar e Nutricional*. 2012; 19(2):1-16.
6. Bueno JM, Santos CBD, Leal FS, Saquy LPL, Ribeiro RPP. Educação alimentar na obesidade: adesão e resultados antropométricos. *Rev. Nutr.* 2011; 24(4):575-584.
7. Prado CN, Neves DRJ, Souza HD, Navarro F. O uso de fitoterápicos no tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2010; 4(19):14-21.
8. Verrengia EC, Kinoshita SAT, Amadei JL. Medicamentos Fitoterápicos no Tratamento da Obesidade. *UNICIÊNCIAS*. 2013; 17(1): 53-58.
9. Kuriyan R, Raj T, Srinivas SK, Vaz M, Rajendran R, Kurpad AV. Effect of *Caralluma Fimbriata* extract on appetite, food intake and anthropometry in adult Indian men and women. *Appetite*. 2007; 48:338-344.
10. Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos: uma realidade. *Rev. Bras. Farmacogn*. 2008; 18(4):618-626.
11. Manenti AV. Plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade: uma revisão. Criciúma: UNESC, 2010. 89p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Curso de Bacharelado em Nutrição, Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, 2010.
12. Carneiro FM, Silva MJPD, Borges LL, Albernaz LC, Costa JDP. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. *Rev Sapiê: Soc Sab Prát Educ*. 2014; 3(2):44-75.
13. Brasil. Resolução RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial, 13/05/2014.
14. Oliveira FGS, Lehn CR. Riscos e Perspectivas na Utilização de Fitoterápicos no Brasil. Opará: *Etnicidades, Movimentos Sociais e Educação*. 2015; 3(4):35-44, 2015.
15. Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev. Bras. Farmacogn*. 2008; 18(2):314-319.
16. Lima-Saraiva SRG, Saraiva HCC, De Oliveira-Júnior RG, Silva JC, Damasceno CMD, Da Silva Almeida JRG, Amorim ELC. A implantação do programa de plantas medicinais e fitoterápicos no sistema público de saúde no Brasil: uma revisão de literatura. *Revista Interdisciplinar de Pesquisa e Inovação*. 2015; 1(1).

17. Pelizza MC. Uso de *cereus sp.* e *cordia ecalyculata vell.* como emagrecedores: uma revisão. Porto Alegre: UFRS, 2010. Trabalho e conclusão de curso (Graduação) – Curso de Bacharelado em Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
18. Vermaak I, Viljoen AM, Hamman JH. Natural products in anti-obesity therapy. *Natural Product Reports*. 2011; 28(9): 1493–533.
19. Vasudeva N, Yadav N, Sharma SK. Natural products: a safest approach for obesity. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2012; 18(6): 473–80.
20. Lucas RR, Pereira FF, Júnior ADFS, Cavalcanti BC, Júnior HVN, Da Silva GR, Magalhães HIF. Fitoterápicos aplicados à obesidade. *Demetra*, 2016; 11(2): 73-492.
21. Vendruscolo GS, Rates M, Mentz LA. Dados químicos e farmacológicos sobre plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa. *Revista brasileira de farmacognosia*. 2005; 15(4): 361-372.
22. Stohs SJ, Shara M. *Obesity: Epidemiology, Pathophysiology and Prevention*. 2007.
23. Oliveira IC, Cordeiro PBMH. Os Fitoterápicos como Coadjuvantes no Tratamento da Obesidade. *Cadernos UniFOA*. 2013:8:97-104.
24. Almeida MFS, Moura KCRD, Neves FTA, Pedro KP, Nicolielo DB, Marcellino MCL, ... Gonçalves TDOM. Avaliação do potencial termogênico e do perfil bioquímico de camundongos suíços submetidos ao uso diário do extrato aquoso do citrus aurantium L. *Salusvita*. 2015; 34(3):489-504.
25. Stephensen TA, Sarlay RJ. Ventricular fibrillation associated with use of synephrine containing dietary supplement. *Military medicine*. 2009; 174(12).
26. Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. The Safety of Citrus aurantium (Bitter Orange) and its Primary Protoalkaloid p-Synephrine. *Phytother. Res*. 2011; 25:1421–1428.
27. Haaz S, Fontaine KR, Cutter G, Limdi N, Perumean-Chaney S, Allison DB. Citrus aurantium and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obesity Reviews*. 2006; 7(1):79-88.
28. Suryawanshi JA. An overview of Citrus aurantium used in treatment of various diseases. *African Journal of Plant Science*. 2011; 5(7):390-395.
29. Mercader J, Wanecq E, Chen J, Carpené C. Isopropylorsynephrine is a stronger lipolytic agente in human adipocytes than synephrine and other amines present in Citrus aurantium. *Journal of physiology and biochemistry*. 2011; 67(3):443–452.
30. Hansen DK, George NI, White GE, Abdel-Rahman A, Pellicore LS, Fabricant D. Cardiovascular toxicity of Citrus aurantium in exercised rats. *Cardiovascular toxicology*. 2013; 13(3):208-219.
31. Arbo MD, Schmitt GC, Limberger MF, Charão MF, Moro ÂM, Ribeiro GL, Dallegrave E, Garcia SC, Leal MB, Limberger RP. Subchronic toxicity of Citrus aurantium L. (Rutaceae) extract and p-synephrine in mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2009; 54(2):114-117.
32. Arbo MD. Avaliação toxicológica de p-sinefrina e extrato de Citrus aurantium L. (Rutaceas). Monografia. (Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Fârmacia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
33. Figueroa-Valverde L, Díaz-Cedillo F, Camacho-Luis A, Ramos ML. Efectos inducidos por *Ruta graveolens L.*, *Cnidocolus chayamansa McVaugh* y *Citrus aurantium L.* sobre los niveles de glucosa, colesterol y triacilglicéridos en un modelo de rata diabética. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2009; 19(4):898-907.
34. Moraes TM, Kushima H, Moleiro FC, Santos RC, Rocha LR, Marques MO, Vilegas W, Hiruma-Lima CA. Effects of limonene and essential oil from Citrus aurantium on gastric mucosa: role of prostaglandins and gastric mucus secretion. *Chem Biol Interact*. 2009; 180:499-505.
35. Figueiredo PRL, De Albuquerque Siebra AL, De Lacerda Neto LJ, De Oliveira LR, Ramos AGB, De Araújo Delmondes G, ... De Oliveira DR. Obesity and Natural Products. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2015; 3(8):540-549.
36. Volpato GT, Francia-Farje LAD, Damasceno DC, Oliveira RV, Hiruma-Lima CA, Kempinas WG. Effect of essential oil from Citrus aurantium in maternal reproductive outcome and fetal anomaly frequency in rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2015; 87(1):407-415.

37. Stohs SJ, Preuss HG, Keith SC, Keith PL, Miller H, Kaats GR. Effects of psynephrine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. *Int J Med Sci.* 2011; 8(4):295-301.
38. Alonso J. *Fitomedicina: Curso para Profissionais da Área de Saúde.* Pharmabooks, 2008.
39. Kalluf LJH. *Fitoterapia Funcional: dos Princípios Ativos à Prescrição Fitoterápica,* VP Editora, São Paulo, 2008.
40. Gougeon R, Harrigan K, Tremblay JF, Hedrei P, Lamarche M, Morais JA. Increase in the Thermic Effect of Food in Women by Adrenergic Amines Extracted from Citrus Aurantium. *Obesity Research.* 2005; 13(7):1187-1194.
41. Sale C, Harris RC, Delves S, Corbett J. Metabolic and physiological effects of ingesting extracts of bitter orange, green tea and guarana at rest and during treadmill walking in overweight males. *International Journal of Obesity.* 2006; 30:764-773.
42. Hoffman JR, Kang J, Ratamess NA, Jennings PF, Mangine G, Faigenbaum AD. Thermogenic effect from nutritionally enriched coffee consumption. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2006; 3(1):35-41.
43. Seifert JG, Nelson A, Devonish J, Burke ER, Stohs SJ. Effect of acute administration of an herbal preparation on blood pressure and heart rate in humans. *International Journal of Medical Science.* 2011; 8:192-197.
44. Peixoto JS, Comar JF, Moreira CT, Soares AA, De Oliveira AL, Bracht A, Peralta RM. Effects of Citrus aurantium (Bitter Orange) Fruit Extracts and p-Synephrine on Metabolic Fluxes in the Rat Liver. *Molecules.* 2012; 17:5854-5869.
45. Liu L, Shan S, Zhang K, Ning ZQ, Lu XP, Cheng YY. Naringenin and hesperetin, two flavonoids derived from Citrus aurantium up-regulate transcription of adiponectin. *Phytother Res.* 2008; 22:1400-1403.
46. Astell KJ, Mathai ML, Su XQ. A Review on Botanical Species and Chemical Compounds with Appetite Suppressing Properties for Body Weight Control. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013; 68:213-221.
47. Fang YS, Shan DM, Liu JW, Xu W, Li CL, Wu HZ, Ji G. Effect of constituents from Fructus aurantii immaturus and Radix Paeoniae Alba on gastrointestinal movement. *Plant Medicine.* 2009; 75:24-31.
48. Verpeut JL, Walters AL, Bello NT. Citrus aurantium and Rhodiola rosea in combination reduce visceral white adipose tissue and increase hypothalamic norepinephrine in a rat model of diet-induced obesity. *Nutrition Research.* 2013; 33:503-512.
49. Greenway F, Jonge-Levitan L, Martin C, Roberts A, Grundy I, Parker C. Dietary herbal supplements with phenylephrine for weight loss. *J Med Food.* 2006; 9(4):572-578.
50. Kim GS, Park HJ, Woo JH, Kim MK, Koh PO, Min W, Ko YG, Kim CH, Won CK, Cho JH. Citrus aurantium flavonoids inhibit adipogenesis through the Akt signaling pathway in 3T3-L1 cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2012; 12:31.
51. Kazemipour M, Cordell GA, Sarker MMR, Radzi CWJBWM, Hajifaraji M, En Kiat P. Alternative Treatments for Weight Loss: Safety/Risks and Effectiveness of Anti-Obesity Medicinal Plants. *International Journal of Food Properties.* 2015; 18:1942-1963.
52. Kimura H, Ogawa S, Katsube T, Jisaka M, Yokota K. Antiobese effects of novel saponins from edible seeds of Japanese horse chestnut (*Aesculus turbinata* Blume) after treatment with wood ashes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2008; 56:4783-4788.
53. Xia DZ, Yu XF, Wang HM, Ren QY, Chen BM. Anti-obesity and hypolipidemic effects of ethanolic extract from *Alpinia officinarum* hance (Zingiberaceae) in rats fed high-fat diet. *Journal of Medicinal Food.* 2010; 13:785-791.
54. Sheng X, Zhang Y, Gong Z, Huang C, Zang YQ. Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Research.* 2008; 581348:1-9.
55. Dallas C, Gerbi A, Tenca G, Juchaux F, Bernard FX. Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, Orange (SINETROL) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-PDE. *Phytotherapy.* 2008; 15:783-792.
56. Onakpoya I, Davies L, Ernst E. Efficacy of herbal supplements containing Citrus aurantium and synephrine alkaloids for the management of overweight and obesity: a systematic review. *Focus on Alternative and Complementary Therapies.* 2011; 16(4):254-260.

57. Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter Orange. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(1): 537.
58. Kaats GR, Miller H, Preuss HG, Stohs SJ. A 60 day double-blind, placebo-controlled safety study involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 55:358–362.
59. Talbott SM, Christopoulos AM, Richards E. *Citrus aurantium* extract has no effect on blood pressure or heart rate in healthy adults. *The FASEB Journal*, v. 21, 701.35, 2007.
60. Shara M, Stohs SJ. Safety evaluation of bitter orange extract (p-synephrine) in healthy volunteers. Presented at the annual meeting of the American College of Nutrition. *J Amer Coll Nutr*. 2012; 30(16).
61. Stohs SJ. A review and assessment of the FDA adverse events reports and clinical case reports between April 2004 and October 2009. *J Funct Foods*. 2010; 2:235–238.
62. Kaefer CL, Macke FM, Reis RHD, Silva CV, Malesuik MD. Desenvolvimento e validação de método por clae-dad e estudo preliminar da estabilidade da sinefrina em extrato seco de *Citrus aurantium* L. *Quim. Nova*. 2015; 38(5):709-714.

Recebido: agosto / 2017

Aceito: setembro / 2017