

## Óleos essenciais terapêuticos obtidos de espécies de *Melaleuca* L. (Myrtaceae Juss.)

### Therapeutic essential oils from *Melaleuca* L. (Myrtaceae Juss.) species

<sup>1</sup>Maria Helena D. A. Monteiro; <sup>2</sup>Heloísa W. de Macedo; <sup>3</sup>Arley da Silva Junior; <sup>4</sup>Francisco J. R. Paumgarten

1. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense. Hospital Universitário Antônio Pedro, Rua Marquês de Paraná, 303, 4º andar sala 01, CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ, Brasil.

2. Professora Associada IV do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense. Travessa São Patrício, 39, CEP 24241-090, Santa Rosa, Niterói, RJ, Brasil.

3. Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense. Hospital Universitário Antônio Pedro, Rua Marquês de Paraná, 303, 4º andar sala 01, CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ, Brasil.

4. Professor e Pesquisador Titular do Departamento de Ciências Biológicas da Escola Nacional de Saúde Pública - FIOCRUZ. Avenida Brasil, 4036 (prédio de Expansão), salas 102-103 e 913, CEP 21040-361, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

\*Correspondência: mhduraes@yahoo.com.br

**Palavras-chave:** óleo de melaleuca; óleo de cajupute; óleo de niaouli; *M. alternifolia*; *M. cajuputi*; *M. quinquenervia*.

**Keywords:** melaleuca oil; cajuput oil; niaouli oil; *M. alternifolia*; *M. cajuputi*; *M. quinquenervia*.

### Resumo

As espécies de *Melaleuca* L. (Myrtaceae) são importantes plantas medicinais e aromáticas, muitas das quais produtoras de óleos essenciais utilizados na indústria de cosméticos e produtos farmacêuticos em todo o mundo. Os óleos essenciais obtidos de diferentes representantes desse gênero são ricos em mono e sesquiterpenos e suas atividades farmacológicas têm sido amplamente estudadas. No entanto, as indicações clínicas não são abordadas na maioria das revisões desse grupo e mantêm-se restritas às Farmacopéias. A presente revisão tem como objetivo resumir as principais informações sobre a caracterização botânica, a fitoquímica, a farmacologia, a toxicologia e a aplicação clínica dos principais óleos essenciais obtidos de *Melaleuca* com potencial utilização na prática clínica.

### Abstract

*Melaleuca* L. species of the Myrtaceae family are important as medicinal and aromatic plants, many of which produce essential oils that are used in the cosmetics and pharmaceutical industry around the world. The essential oils obtained from different members of this genus are rich in mono and sesquiterpenes and their pharmacological activities have been widely studied. However, the clinical indications are not addressed in most of the reviews of this group and remain restricted to Pharmacopoeias. The current review summarizes some of the main reports on the botany, phytochemistry, pharmacology, toxicology and potential of *Melaleuca* essential oils used in clinical practice.

## Introdução

As espécies do gênero *Melaleuca* L., da família *Myrtaceae*, constituem-se em sua maioria de plantas arbóreas que se distribuem nas regiões subtropicais e tropicais. Tradicionalmente, são utilizadas por suas propriedades aromáticas e medicinais, em formulações cosméticas e farmacêuticas. Tais atividades associam-se à presença de óleos essenciais, extraídos de suas partes vegetativas, ricos em mono e sesquiterpenos sendo que dentre suas atividades farmacológicas destaca-se a antimicrobiana (Brophy e Doran, 2004).

Tendo em vista a sua importância, apresentamos, nesta revisão, uma atualização sobre os principais óleos essenciais obtidos a partir de espécies de *Melaleuca* e suas indicações terapêuticas, com base nas obras de referência e na literatura especializada.

## Material e Métodos

Para a realização da pesquisa bibliográfica, foram consultadas as seguintes obras de referência em farmacologia e toxicologia: The Complete German Commission E Monographs (Blumenthal *et al.*, 1998), WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (WHO, 2002), PDR® for Herbal Medicines 2<sup>a</sup>. ed. (Gruenwald, Brendler e Jaenicke., 2000) e 4<sup>a</sup>. ed. (Brendler, Gruenwald e Jaenicke, 2007).

As informações obtidas foram complementadas por pesquisa nas seguintes bases de dados: Chemical Abstract, MEDLINE/PubMed, Science Direct e Web of Science, usando como palavras-chave “*Melaleuca*”, “*Melaleuca essential oil*” e “*Myrtaceae*”. Os demais trabalhos citados foram selecionados a partir de referências dos artigos consultados. A última atualização foi realizada em junho de 2013.

## Resultados

### 1. Gênero *Melaleuca* L.

#### 1.1. Aspectos botânicos

##### a) Taxonomia

*Melaleuca* L. pertence à família *Myrtaceae*, da Ordem Myrtales, tendo cerca de 140 gêneros e mais de 3.000 espécies, com distribuição Pantropical,

sendo particularmente diversificado na Austrália e na América do Sul (Watson e Dallwitz, 1992; Wilson *et al.*, 2001). Atualmente, estudos de filogenia baseados em dados morfológicos (Johnson e Briggs, 1984) e moleculares (Sytsma *et al.*, 2004; Wilson *et al.*, 2005) circunscrevem *Myrtaceae* em duas subfamílias, *Myrtoideae* (com 15 tribos) e *Psiloxylodeae* (com 2 tribos) (Wilson *et al.*, 2005), sendo o gênero incluído na Tribo *Melaleuceae* de *Myrtoideae*.

##### b) Morfologia

Plantas arbóreas ou arbustivas. Folhas simples; alternas ou opostas decussadas, sésseis ou pecioladas; estípulas ausentes; lâmina inteira, coriácea, lanceolada, base simétrica, margem lisa; nervação peninérvea; nervuras secundárias fechadas; proeminentes ou não, visíveis; nervuras de ordem superior, reticuladas. Inflorescências em racemos espiciformes ou representadas por flores solitárias; terminais ou axilares; em eixos sem ramificações. Flores monoclinas (bissexuais) ou diclinas (femininas estéreis); epíginas; hipanto fundido ao ovário na região proximal, subgloboso ou campanulado; perianto presente. Cálice com 5 sépalas (raro 0); livres ou parcialmente fundidas; persistentes (no fruto) ou caducas. Corola com 5 pétalas; livres; inteiras. Estames numerosos (100), branco esverdeados, livres ou conatos; filetes curtos ou longos, fundidos na base; livres do perianto; polistêmones; organizados em 5 fascículos opostos às pétalas; anteras ditecas, dorsifixas (raro basifixas), rimosas. Ovário 3-locular, óvulos poucos a numerosos, placentação tipo, estilete solitário; estigma 1-lobulado. Fruto cápsula, com hipanto usualmente lenhoso ou sublenhoso, semiglobosa a globosa, com deiscência apical, com muitas sementes. Sementes obovóides-oblongas à obovóides, não aladas; testa delgada; endosperma ausente. Embrião reto. (Craven, 1999; Santos, Pinto e Sales, 2010; Jarvie e Ermayanti, 1996). A espécie do tipo nomenclatural é a *Melaleuca leucadendra* (L.) L.

A anatomia foliar de sete espécies de *Melaleuca* cultivadas no Brasil - *M. alternifolia*, *M. armillaris* (Sol. ex Gaertn.) Sm., *M. ericifolia*, *M. cajuputi* subsp. *cajuputi*, *M. cajuputi* subsp. *platyphylla*, *M. leucadendra* e *M. quinquenervia* - foram estudadas por Silva (2007) e (Barbosa *et al.* 2013). No que se refere às características do pecíolo, as espécies *M. cajuputi* subsp. *cajuputi*, *M. cajuputi* subsp. *platyphylla*, *M. leucadendra* e *M. quinquenervia* apresentaram epiderme unisseriada, parênquima cortical contendo cavidades secretoras e idioblastos cristalíferos com

drusas. O sistema vascular do tipo biclateral está representado por sete feixes distribuídos paralelamente. Silva (2007) destaca que não foram observadas características diagnósticas para as espécies estudadas, porém a organização do pecíolo pode ser importante para a diagnose do gênero.

A lâmina foliar anfiestomática tem epiderme unisseriada revestida por cutícula espessa, papilomatosa em *M. alternifolia* e lisa ou estriada nas demais espécies - *M. armillaris*, *M. ericifolia*, *M. cajuputi* subsp. *cajuputi*, *M. cajuputi* subsp. *platyphylla*, *M. leucadendra* e *M. quinquenervia*. Os estômatos anomocíticos encontram-se associados a câmaras epiestomáticas sobre o átrio externo do ostíolo em todas as espécies estudadas, com exceção de *M. alternifolia*. O mesófilo apresentou organização isobilateral e compacta. Cavidades secretoras foram observadas em todas as espécies, fazendo contato direto com a epiderme em *M. cajuputi* subsp. *cajuputi*, *M. cajuputi* subsp. *platyphylla*, *M. leucadendra* e *M. quinquenervia* (Silva, 2007).

### c) Distribuição Geográfica

*Melaleuca* tem de cerca de 230 espécies (Craven e Dawson, 1998), sendo a sua maioria, aproximadamente 220, endêmicas à Austrália e Tasmânia. Ocorrem, ainda, na Indonésia e Papua Nova Guiné e a espécie, *M. cajuputi* estende-se do norte da Austrália para o continente asiático. Há uma espécie endêmica na Ilha Lord Howe, *M. howeana*, e três espécies na Nova Caledônia (oito incluindo as espécies de *Callistemon*). A espécie *M. quinquenervia* também ocorre no leste da Austrália e Nova Guiné (Craven, 1999).

O cultivo em várias partes do mundo ocorre devido aos interesses comerciais.

No Brasil, o gênero está representado pelas espécies cultivadas *M. alternifolia*, *M. armillaris* (Sol. ex Gaertn.) Sm., *M. ericifolia*, *M. cajuputi* subsp. *cajuputi*, *M. cajuputi* subsp. *platyphylla*, *M. leucadendra* e *M. quinquenervia* (Silva, 2007).

### d) Nomes populares

“Bottlebrush” e “honey-myrtle” (inglês, Estados Unidos) (Brako, Rossman e Farr, 1995).

### e) Principais Espécies

Apesar do número de espécies, apenas três são mais utilizadas comercialmente para a produção dos

conhecidos óleos essenciais do grupo - *M. alternifolia* Cheel (incluindo a proximamente relacionada, *M. linariifolia* Sm.), *M. cajuputi* (J.F. Gmel.) Powell e *M. quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake (Craven, 1999; Brophy e Doran, 1996).

Para a produção de óleo essencial, alguns critérios devem ser considerados para a seleção das espécies promissoras, tais como a definição taxonômica, características qualitativas próprias e quantidade final de óleo essencial produzido a partir de folhas frescas, que deve ser igual ou maior a 1% (Craven, 1999).

Com base nesses critérios, Brophy e Doran (1996) destacam outras 15 espécies promissoras de *Melaleuca* para a obtenção de óleo essencial - *M. acacioides* F. Muell., *M. alsophila* A. Cunn. ex Benth., *M. bracteata* F. Muell., *M. citrolens* Barlow, *M. dissitiflora* F. Muell., *M. ericifolia* Sm., *M. leucadendra* (L.) L., *M. linophylla* F. Muell., *M. squamophloia* (Byrnes) Craven, *M. stenostachya* S.T. Blake, *M. stipitata* Craven, *M. trichostachya* Lindl., *M. uncinata* R. Br. e *M. viridiflora* Sol. ex Gaertn. A Comissão E (Blumenthal *et al.*, 1998) aponta *M. leucadendra* e *M. viridiflora* como fontes aprovadas à extração de óleos terapêuticos.

No entanto, dentre as espécies do gênero, *M. alternifolia*, *M. cajuputi*, *M. leucadendra*, *M. quinquenervia* e *M. viridiflora*, possuem uso cosmético e farmacêutico.

## 2. Óleos Essenciais

O grupo se destaca pela produção de óleos essenciais, a partir de folhas e ramos vegetativos, sendo sua utilização e propriedades reconhecidas há décadas. As atividades medicinais - antimicrobiana, antibacteriana, antifúngica, antiviral, anti-protozoária e anti-inflamatória, têm sido reportadas por diversos autores e contam com revisões como as de Soutwell e Lowe (1999), Carson, Hammer e Riley, (2006) e Hammer *et al.* (2006), dentre outros.

Em função da semelhança morfológica e fitoquímica, outros óleos essenciais de espécies do gênero *Leptospermum* e diferentes espécies de *Melaleuca* podem ser reunidos sob o nome de óleo de melaleuca (ISO/FDIS 4730, 2004). A identificação inadequada pode levar à utilização de plantas de outros gêneros, como a *Cordyline*, na sua produção (Carson e Riley, 1993).

Além disso, o termo óleo de melaleuca, nome oficial aprovado, é potencialmente enganoso, uma vez que vários óleos quimicamente distintos são obtidos a partir de outras espécies do gênero, tais como o de cajepute (de *M. cajuputii*) e o de niaouli (de *M. quinquenervia* e *M. viridiflora*) (Carson e Riley, 1994).

## 2.1. Óleo de Melaleuca

### a) Espécie e Descrição

*Melaleuca alternifolia* Cheel. Folhas simples, coriáceas, agudas-lanceoladas e, algumas vezes, em formato de foice, 1-2,5 cm compr., com glândulas de óleo (Gruenwald, Brendler e Jaenicke., 2000).

### b) Nomes populares

Arvore-do-chá, "tea tree oil".

### c) Distribuição geográfica

Nativa da Austrália (Gruenwald, Brendler e Jaenicke., 2000). *M. alternifolia* pertence ao grupo de espécies de *M. linariifolia* Sm. (que abrange também *M. dissitiflora* F.Muell.; *M. linophylla* F.Muell.; *M. trichostachya* Lindl.), de ampla distribuição e ocorrência em vários climas. Os quimiotipos do terpinenol-4 ocorrem em espécies do grupo. Espécie cultivada no Brasil (Silva *et al.*, 2003).

#### 2.1.1. Fitoquímica

Das folhas e ramos da planta obtém-se o óleo essencial de melaleuca, uma mistura complexa de componentes extraída das folhas e terminações dos ramos por destilação a vapor (Johns, Johns e Rudolph, 1992; Leach *et al.*, 1993; International Standards Organisation 1996; Standards Australia 1997; Jarmyn, 1998).

O óleo essencial de *M. alternifolia* contém vários monoterpenos, sesquiterpenos e outros compostos aromáticos. Os monoterpenos terpinenol-4, g-terpineno,  $\alpha$ -terpineno, 1,8-cineol, r-cimeno,  $\alpha$ -terpineol,  $\alpha$ -pineno, terpinolenos, limoneno e sabineno compõem de 80-90% do óleo. O conteúdo natural dos terpenos no óleo de melaleuca pode variar consideravelmente dependendo da população de *M. alternifolia* usada, do clima, da maceração e idade das folhas e a duração do processo de destilação.

A composição do óleo comercializado de *M. alternifolia*, denominado como do tipo terpinenol-4, deve conter, no mínimo, 30% de terpinenol-4 e, no máximo, 15% de 1,8-cineol (Carson e Riley, 2001; ISO 4730, 2004; Altman, 1989) (Tabela 1). As concentrações de terpinenol-4 variam de 28,6% a 57,9%, para g-terpineno de 9,5% a 28,3%, para a-terpineno de 4,6% a 12,8%, para 1,8-cineol de 0,5% a 17,7%, para r-cimeno de 0,4% a 12,4%, para a-terpineol de 1,5% a 7,6% e, para o limoneno, de 0,4% a 3,1% (Tabela 1).

Além da *M. alternifolia*, *M. dissitiflora* e *M. linariifolia* também produzem quimiotipos de terpinenol-4, componente majoritário do óleo de melaleuca e cujos óleos enquadram-se no padrão internacional (Aburjai e Natsheh, 2003), no que se refere às quantidades deste componente.

A composição do óleo de melaleuca altera-se particularmente na presença do oxigênio atmosférico, quando exposto à luz e a temperaturas elevadas. Os níveis de  $\alpha$ -terpineno,  $\gamma$ -terpineno e de terpinoleno diminuem enquanto que os níveis de r-cimeno aumentam mais de dez vezes. O processo de oxidação leva à formação de peróxidos, endoperóxidos e epóxidos. Em amostras de óleo de melaleuca estocadas por nove meses sob a luz solar, detectou-se a formação do endoperóxido ascaridol (Harkenthal *et al.*, 1998).

**Tabela 1:** Perfil cromatográfico do óleo de melaleuca obtido de *Melaleuca alternifolia* Chell. (ISO/FDIS 4730, 2004).

Padrão	Parte da Planta	Componentes Principais	Outros Componentes
–	Folhas e ápice dos ramos	terpinenol-4 (30-48%), $\gamma$ -terpineno (10-28%), $\alpha$ -terpineno (5-13%)	terpinoleno (2-5%); $\alpha$ -terpineol (2-8%); $\rho$ -cimeno (1-8%); $\alpha$ -pineno (1-6%); limoneno (1-2%); 1,8-cineol (eucaliptol) (traços-15%); sabineno (traços-4%); aromadendreno, $\delta$ -cadineno e viridifloreto (traços-3%); globulol e viridiflorol (traços-1%)

### 2.1.2. Propriedades Farmacológicas e Toxicologia

O extrato obtido de toda a planta já era usado pelos aborígenes da Austrália e, posteriormente, durante a Segunda Guerra Mundial, como agente antimicrobiano e repelente de insetos, compondo o estojo de primeiros socorros dos soldados australianos.

O óleo essencial de *M. alternifolia* é um dos mais estudados quanto a sua composição, atividades medicinais e toxicidade.

Entre as atividades farmacológicas, pode-se citar as potenciais antimicrobiana (Mondello *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2003; Carson, Hammer e Riley, 2006; D'Arrigo *et al.*, 2010), antifúngica (Hammer, Carson e Riley, 1999; Bagg *et al.*, 2006), antiviral (Carson e Riley, 1993, 1994, 1995; Lis-Balchin, Hart e Deans., 2000; Gruenwald, Brendler e Jaenicke., 2000; Garozzo *et al.*, 2011), para além de seu uso no tratamento de problemas cutâneos como: em infecções (Carson, Hammer e Riley, 2006), herpes simples (Budhiraja *et al.*, 1999) e uso odontológico (Oliveira *et al.*, 2011), entre outros.

### 2.1.3. Monografias em Farmacopéias

PDR® Herbal Medicines (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000) e WHO (2002) (Tabela 2).

### Usos e Indicações

O óleo de melaleuca é comercializado na forma concentrada ou diluída, sendo considerado um remédio de amplo espectro para problemas de pele. Revisões recentes sobre o uso dessa planta indicam que o óleo essencial é amplamente empregado nos cuidados dermatológicos para feridas, bolhas, manchas, infecções, herpes, erupções cutâneas, verrugas, queimadura, acne, mordidas de insetos e micoses de unha. Na cavidade bucal, é utilizado para úlceras da mucosa oral, gengivites e tratamento endodôntico (Carson e Riley, 1993; Carson e Riley, 1994; Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000; Aburjai e Natsheh, 2003).

Outras indicações mencionam o uso interno para gripes, inflamações de garganta (tonsilites e faringites) e infecções vaginais.

A atividade antimicrobiana é bem conhecida (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000; Silva *et al.*, 2003; Carson, Hammer e Riley, 2006; D'Arrigo *et al.*, 2010; Mondello *et al.*, 2003).

### Formas de apresentação, dosagem e posologia

- Cremes para o corpo, sabonetes, dentríficos, antisséptico bucal, óleos de banho e outras

**Tabela 2:** Informações sobre o óleo de melaleuca contidas nas monografias farmacopéicas.

Espécie(s) relacionada(s)	<i>Melaleuca alternifolia</i> (1)
Nome da droga nas Farmacopeias	Aetheroleum Melaleucae Alternifoliae (1), Tea Tree Oil (2)
Nomenclatura INCI/Atividade	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Tea Tree) Leaf Oil (INCI) <i>Melaleuca alternifolia</i> oil (antimicrobiano)
Nomes em outros idiomas	<i>Australian tea tree</i> , tea tree (1,2)
Constituintes Principais (1, 4)	Terpinenol-4 (29–45%), δ-terpineno (10–28%), α-terpineno (2.7–13.0%) e 1,8-cineol (4.5–16.5%). Outros monoterpenos: (1–5%) incluindo α-pineno, limoneno, ρ-cimeno e terpinoleno.
Indicações Principais (1)	Problemas de pele (acne, tinea pedis, bromidrose, furunculose, onicomicose), vaginites por <i>Trichomonas vaginalis</i> ou <i>Candida albicans</i> , cistites e cervicites.
Contraindicações e Efeitos Colaterais	Contraindicações: Aplicação sobre a pele inflamada ou eczematosa (pode causar irritação). Uso interno por via oral (Braun e Cohen, 2007) (3). Indivíduos com antecedentes de hipersensibilidade a óleos essenciais. Efeitos Colaterais: Pode causar dermatite de contato (Braun e Cohen, 2007) (3); diarreia; pode provocar toxicidade no sistema nervoso central e coma, dependendo da dose que for ingerida (3).
Dosagens recomendadas	Cosméticos de uso externo: 2% a 3% do óleo essencial (5) Cremes dentais e enxaguatórios bucais: até 0,5% (2) Cremes dermatológicos: até 2% do óleo essencial (2)
Forma de Aplicação	Óleo puro, formulações galênicas. Preparações magistrais e oficinais. Uso externo.

OMS. (2) PDR® Herbal Medicines (Gruenwald, Brendler e Jaenicke., 2000). (3) PDR® for herbal medicines (Brendler, Gruenwald e Jaenicke, 2007). (4) ISO 4730 (2004). (5) (NN, 2001).

preparações de uso tópico e oral têm sido usados na fitoterapia e aromaterapia (Blackwell, 1991; Lis-Balchin, 1997; Lis-Balchin, Hart e Deans, 2000; Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

- Cosméticos: em desodorantes, na concentração de até 2% de óleo essencial e em preparações para banho, xampus e sabonetes especiais, até 3% (NN, 2001).
- Cremes dentais e enxaguatórios bucais: para lavagens na concentração de até 0,5%.
- Cremes dermatológicos: rachaduras de pele, cremes para mãos e unhas, na concentração de até 2% de óleo essencial.

## Precauções e Reações Adversas

Não há relatos de perigos à saúde se administrado de forma apropriada nas formas terapêuticas. No entanto, a dermatite de contato pode ocorrer. No uso pediátrico, o óleo não pode ser aplicado ao redor do nariz de bebês e crianças, pelo risco da ocorrência de edema de glote. Essas precauções e reações adversas são comuns também aos óleos essenciais obtidos de *M. leucadendra* e *M. viridiflora* (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

Em relação aos produtos cosméticos, o óleo não deve ter concentração superior a 1% para aqueles que serão aplicados diretamente no corpo e os laboratórios farmacêuticos devem considerar que o potencial de sensibilização aumenta se os constituintes do óleo sofrerem oxidação. A fim de reduzir os produtos de oxidação, os produtores devem considerar o uso de antioxidantes e/ou embalagens que minimizem a exposição à luz (COLIPA, 2004).

Em alguns países, como na Alemanha, o óleo não tem autorização para ser comercializado como produto farmacêutico, uma vez que os efeitos clínicos ainda não foram devidamente comprovados e validados conforme os critérios estabelecidos.

## Superdosagem

Em crianças, a ingestão de 10 mL, pode levar à perda de coordenação motora e confusão mental. Doses muito altas (70 mL) induzem coma (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

## 2.2. Óleo de Cajepute

**a) Espécies:** *Melaleuca cajuputi* (J.F. Gmel.) Powell e as subespécies *M. cajuputi* Powell subsp. *cajuputi*, *M. cajuputi* subsp. *cumingiana* (Turcz.) Barlow, *M. cajuputi* subsp. *platyphylla* Barlow e *M. leucadendra* (L.) L.

*M. leucadendra* apresenta folhas alternas, oblongo-lanceoladas, acinzentadas, margem inteira, pecíolos curtos e tem aroma semelhante à cânfora e eucalipto (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000). Muitos autores mencionam a dificuldade em reconhecer as espécies do grupo (Bentham, 1867).

**b) Nomes populares:** Para *M. leucadendra* -“cajeput”, “river tea-tree”, “weeping tea-tree” (inglês, Estados Unidos) – (Brako, Rossman e Farr., 1995); “white tea tree”, “swamp tea tree”, “paperback tree”, “white wood” (Gruenwald, Brendler e Jaenicke., 2000).

**c) Distribuição geográfica:** *M. cajuputi* tem ampla distribuição e ocorre do sudeste da Ásia até o norte da Austrália e Indonésia, onde se encontram populações fonte do óleo de cajepute comercial, pertencente à subespécie *M. cajuputi* subsp. *cajuputi*. A espécie e as subespécies *cajuputi* e *platyphylla* são cultivadas no Brasil (Silva, 2007).

*M. leucadendra* é nativa no sudoeste da Ásia e nas regiões tropicais da Austrália (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000). Ademais, é cultivada em outros países, inclusive no Brasil (Silva, 2007).

### 2.2.1. Fitoquímica

Da espécie *M. cajuputi*, em especial da subespécie *M. cajuputi* subsp. *cajuputi*, é obtido um óleo essencial, de cajepute, citado como um dos óleos tipo-*Melaleuca* pela European Inventory (nomenclatura da INCI) (Johns, Johns e Rudolph, 1992; Leach *et al.*, 1993; Jarmyn, 1998) (Tabela 3).

*M. leucadendra* é uma das espécies produtoras do óleo de cajepute (“cajeput oil”) e a sua extração ocorre por desidratação ao ar livre e destilação por vapor (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000; Moreira Filho e Goltcher 1972 *apud* Fenner *et al.* 2006).

Os principais constituintes do óleo de cajepute são: cineol, (+,-)-a-terpineol, (+,-)-a-terpineol-valerato, além de a-pinenos e sesquiterpenos bicíclicos, óleos não retificados, 3,5-dimetil-4, 6-di-O-metil-phloro-acetophenone (Gruenwald, Brendler e Jaenicke., 2000) (Tabela 4).

## 2.2.2. Propriedades Farmacológicas e Toxicologia

Para *M. leucadendra* foi associada a atividade antimicrobiana *in vitro* e hiperêmica (Blumenthal *et al.*, 1998).

## 2.2.3. Monografias em Farmacopéias

Cajepute, Farmacopéia Brasileira 1ª. e 2ª. edições (Brandão *et al.*, 2006), *Cajeputi aethetoleum* ou "Cajeput oil", Comissão E (Blumenthal *et al.*, 1998) e PDR® *Herbal Medicines* (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000) (Tabela 5).

## Usos e Indicações

O óleo de cajepute é utilizado em associação com vasto número de outras drogas vegetais e plantas medicinais, como os óleos essenciais de eucalipto e hortelã, refletindo vários usos e indicações (Blumenthal *et al.*, 1998). A essência de cajepute é utilizada como antisséptico urinário (Moreira Filho e Goltcher 1972 *apud* Fenner *et al.* 2006).

Há, ainda, outros usos não comprovados: sua utilização para dores musculares e articulares nas doenças reumáticas, ciático, lombalgia, deslocamento de disco e dor lombar. O óleo também é usado para tensão muscular e dor após injúrias desportivas como entorses, hematomas e estiramento dos

músculos ou ligamentos (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

Dentre outras indicações e usos, podem-se citar para o tratamento do reumatismo, dor neurogênica, alívio temporário de dores musculares, tendência à infecção, feridas, queimaduras e função tônica (Brophy *et al.*, 1989; Johns, Johns e Rudolph, 1992; Leach *et al.*, 1993; Jarmyn, 1998; Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

## Contraindicações

O óleo é contraindicado para: (1) uso interno em presença de doença inflamatória gastrointestinal, ductos biliares ou doença hepática severa; (2) uso tópico em crianças pequenas por risco de espasmos brônquicos (Blumenthal *et al.*, 1998), pois há risco de espasmos brônquicos e episódios respiratórios semelhantes à asma ou falência respiratória (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

## Formas de apresentação, dosagem e posologia

O óleo de cajepute é usado puro ou combinado com outros óleos essenciais. No entanto, informações sobre a dosagem do óleo em associação com outras substâncias ou drogas não foram documentadas até o momento. Como preparado único, o óleo é

**Tabela 3:** Principais componentes do óleo de cajepute obtido de *M. cajuputi* ssp. *cajuputi* (Doran, 1999).

Quimiotipo	Parte da Planta / Rendimento (Mín – Máx)	Componentes Principais	Outros Componentes
I	Folhas 0,4-1,2%	1,8 cineol (3-59%), spatulenol (0,5-30%), viridiflorol (0-16%)	globulol (0-9%); viridifloreno (0,5-9%); $\alpha$ -terpineol (1-8%); cariofileno e $\beta$ -eudesmol (0-7%); $\alpha$ -eudesmol (0-6%); limoneno (0,3-5%); biciclogermacreno e $\beta$ -cariofileno (0-4%); aromadendreno, $\alpha$ -sileneno e $\beta$ -sileneno (0-3%); $\alpha$ -felandreno, humuleno, $\gamma$ -eudesmol, $\alpha$ -pineno e $\beta$ -pineno(0-2%)

**Tabela 4:** Principais componentes do óleo de cajepute obtido de *M. leucadendra* (Quimiotipo I, oeste da Austrália) (Brophy, 1999).

Quimiotipo	Parte da Planta / Rendimento (Mín – Máx)	Componentes Principais	Outros Componentes
I	Folhas Frescas 0,1-4%	1,8 cineol (31%); $\gamma$ -terpineno (17%)	Terpinoleno (9%); $\alpha$ -terpineol (8%); $\alpha$ -pineno (6%); $p$ -cimeno (5%); limoneno (4%); terpinenol-4 e $\alpha$ -terpineno (3%); metileugenol (2%); linalool, $\alpha$ -eudesmol, $\beta$ -eudesmol e viridifloreno (1%)

usado na concentração de 5% em soluções alcoólicas (Blumenthal *et al.*, 1998).

## Precauções e Reações Adversas

As precauções e as reações adversas são as mesmas citadas para *M. alternifolia*. Para além dessas recomendações, o óleo não pode ser aplicado ao redor do nariz de crianças e bebês por risco da ocorrência de edema de glote (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

## Superdosagem

No uso por via oral, a doses superiores a 10 mg do óleo relaciona-se o risco de envenenamento com ameaça à vida, pelo elevado conteúdo de 1,8-cineol. Os sintomas são alterações da pressão sanguínea, desordens circulatórias, falhas e colapso respiratório (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

### 2.3. Óleo de Niaouli

**a) Espécies:** *M. quinquenervia* (Cav.) S.T. Blake e *M. viridiflora* Sol. ex Gaertn.

*M. quinquenervia* é uma árvore de pequeno a médio porte, com 8–12m (podendo atingir até 25m) de altura, folhas elípticas-lanceoladas, coriáceas e casca

esbranquiçada ou acinzentada (Brophy, 1999). Já a *M. viridiflora* possui árvores com mais de 15 m de altura (Gruenwald, Brendler e Jaenicke., 2000), folhas coriáceas e casca acastanhada (Brophy *et al.*, 1989).

**b) Nomes populares:** “broad-leaf tea-tree”, “cajeput”, “cajeput-tree”, “paper-bark-tree”, “punk-tree”, “swamp tea-tree” (inglês, Estados Unidos da América) (Brako, Rossman e Farr, 1995).

**c) Distribuição geográfica:** *M. quinquenervia* ocorre no leste da Austrália, ao sul da Nova Guiné (incluindo o sudeste das Ilhas Papua), na Nova Caledônia e no sudeste dos Estados Unidos da América, onde está naturalizada. Cultivos para a produção do óleo são encontrados na Nova Caledônia e em Madagascar (Brophy, 1999). É também cultivada no Brasil (Silva, 2007). A *M. viridiflora* é encontrada em áreas tropicais do sudoeste da Ásia e Austrália (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

#### 2.3.1. Fitoquímica

O óleo essencial de niaouli é obtido de *M. quinquenervia* (Brophy *et al.*, 1989) e *M. viridiflora* (Blumenthal *et al.*, 1998). Blake (1968) citou a dificuldade em distinguir morfologicamente *M. cajuputi* de *M. quinquenervia* devido à hibridização dos táxons.

Os principais componentes isolados de cada uma das espécies encontram-se relacionados nas Tabelas 6 e 7.

**Tabela 5:** Informações sobre o óleo de cajepute contidas nas monografias farmacopéicas.

Espécies relacionadas	<i>M. leucodendra</i> (L.) L. (1, 2)
Nome da droga nas Farmacopeias	Cajepute (1) <i>Cajeputi aethetoleum</i> ou “Cajeput oil” (2), Cajuput (3)
Nomenclatura INCI / Atividade	<i>Melaleuca cajuputi</i> ou <i>M. leucadendron</i> , extrato (tônico)
Nomes em outros idiomas	“cajeput oil”
Constituintes Principais (2)	cineol, (+,-)- $\alpha$ -terpineol, (+,-)- $\alpha$ -terpineol-valerato, além de $\alpha$ -pinenos e sesquiterpenos bicíclicos, óleos não retificados, 3,5-dimetil-4, 6-di-O-metil-floroacetofenone
Indicações Principais	Reumatismo, dor neurogênica, alívio temporário de dores musculares, tendência à infecção, feridas e queimaduras (3)
Contraindicações e Efeitos Colaterais	Contraindicações: Doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, ductos biliares ou na doença hepática severa. Efeitos colaterais: Crianças - uso tópico (2) pode provocar espasmos brônquicos, episódios semelhantes à asma ou falência respiratória (3)
Dosagens Recomendadas	Uso externo: 5% óleo em solução alcoólica (2)
Forma de Aplicação	Óleo puro, formulações galênicas. Preparações magistrais e oficinais. Uso externo.

(1) Farmacopéia Brasileira, 1ª. e 2ª. edições (Brandão *et al.*, 2006). (2) Comissão E (Blumenthal *et al.*, 1998). (3) PDR® Herbal Medicine (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

A espécie *M. viridiflora* é uma planta aprovada para uso pela Comissão E (Blumenthal *et al.*, 1998) e da qual obtêm-se o óleo de niaouli por destilação aquosa. A presença de traços de cobre no óleo o torna levemente esverdeado e o aroma é remanescente de cânfora (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

Os principais constituintes são o nerolidol (> 95%), 1,8-cineol (> 40%), linalool (> 30%), viridiflorol (> 25%), (+/-)- $\alpha$ -terpineol e seus ésteres - o ácido valérico,  $\alpha$ -pineno e limoneno (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000). No entanto, há dois quimiotipos associados a *M. viridiflora* (Tabela 7), um terpenoídico (Quimiotipo I) que apresenta composição variada e outro rico em cinamato de metila associado a alguns monoterpenos e sesquiterpenos (Quimiotipo II) (Hellyer e Lassak 1968; Brophy *et al.*, 1989). *M. viridiflora* tem potencial comercial como fonte óleo rico em cinamato de metila.

De acordo com Silva e colaboradores (2003), as espécies de *Melaleuca* cultivadas no Brasil expressam quimiotipos diferentes daqueles encontrados em outras partes do mundo, como na Austrália. Porém, há a

possibilidade de que possam ser exploradas para fins comerciais, quanto à produção de óleos essenciais.

### 2.3.2. Propriedades Farmacológicas e Toxicologia

Ação antibacteriana *in vitro* e estimulador da circulação (Blumenthal *et al.*, 1998; Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

### 2.3.3. Monografias em Farmacopéias

*Niauli aethetoleum* ou “Niauli oil”, Comissão E (Blumenthal *et al.*, 1998). (Tabela 8)

## Indicação e Usos

Secreção do trato respiratório superior (Blumenthal *et al.*, 1998), tratamento de tosses e bronquite (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000). Entre os usos não comprovados, tem-se a utilização do óleo para reumatismo, neuralgia e cistite.

**Tabela 6:** Principais componentes do óleo niaouli obtido de *M. quinquenervia* (Quimiotipos I e II) (Brophy *et al.*, 1989).

Quimiotipo	Parte da Planta / Rendimento (Mín – Máx)	Componentes Principais	Outros Componentes
I	Folhas Frescas >2%	E-nerolidol (95%)	1,8-cineol, $\beta$ -cariofileno, E,E-farnesol, linalool, benzaldeído, $\beta$ -farneseno (traços)
II	Folhas Frescas 1,3-2,4%	Viridiflorol(66%)	E-nerolidol (3%); $\alpha$ -pineno, limoneno (4%); 1,8 cineol (3%); $\beta$ -eudesmol, viridifloreno, $\alpha$ -eudesmol (2%); $\gamma$ -eudesmol, $\beta$ -cariofileno, $\beta$ -pineno (1%)

**Tabela 7:** Principais componentes do óleo de niaouli obtido de *M. viridiflora* (Quimiotipos I e II) (Brophy *et al.*, 1989).

Quimiotipo	Parte da Planta / Rendimento (Mín – Máx)	Componentes Principais	Outros Componentes
I	Folhas Secas 1,3-2,1%	$\gamma$ -terpineno (39-47%); terpinoleno (26- 33%)	$\alpha$ -pineno (7-9%); $\alpha$ -felandreno (2- 4%); $\alpha$ -terpineno (7-9%); limoneno (1-2%); terpinenol-4 (0,7-2%); $\beta$ -cariofileno (0,4-1%)
II	Folhas Secas 4%	1,8-cineol (30-60%); cinamato de metila (81,2%); E- $\beta$ -ocimeno (12%)	Monoterpenos: $\alpha$ -pineno (2-7%); $\beta$ -pineno (2-5%); mircenol (0,4-2%); limoneno (5-10%); $\alpha$ -terpineol (5-8%); $\alpha$ -terpineno (1-4%); óxido de cariofileno (2-3%); $\rho$ -cimeno (0 -3%) Sesquiterpenos: $\beta$ -cariofileno (0,5-3%); viridifloreno (1-4%); globulol (1-8%); viridiflorol (3-9%); spatulenol (4-15%); Z-Metil-cinamato (0,5%); Z- $\beta$ -ocimeno (0,2%)

## Formas de Apresentação, Dosagem e Posologia

Na ausência de prescrição, são recomendadas pela Comissão E (Blumenthal *et al.*, 1998) as seguintes dosagens: a) uso interno: dose única, 0,2g; dose diária, 0,2g; gotas nasais apenas, 2-5% em óleo vegetal e b) uso externo: preparações em óleo contendo 10-30% óleo de óleo de niaouli. O óleo pode ser administrado puro ou em formulações galênicas para uso interno ou externo.

## Contraindicações

O uso interno é contraindicado na presença de doença inflamatória do trato gastrointestinal ou ductos biliares e doenças hepáticas severas. No uso externo, as preparações contendo o óleo não devem ser usadas na face (particularmente no nariz) de bebês e crianças (Blumenthal *et al.*, 1998).

## Precauções e Reações Adversas

Não há relatos de perigos à saúde ou efeitos colaterais na administração adequada das doses terapêuticas designadas (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000). O uso interno, em casos raros, pode causar náuseas, vômito e diarreia (Blumenthal *et al.*, 1998).

No que se refere às interações medicamentosas, o óleo de niaouli pode reduzir o efeito de outras drogas

em função do conteúdo de 1,8-cineol, 35-60%, que induz a detoxificação de enzimas hepáticas (Blumenthal *et al.*, 1998).

## Superdosagem

Idênticos aos citados para *M. leucadendra*.

## Considerações Finais

As espécies do gênero *Melaleuca* têm uso amplamente difundido. No entanto, as diferenças morfológicas são pouco expressivas e as informações disponíveis na literatura especializada, em sua maioria, referem-se às atividades medicinais.

Do ponto de vista da anatomia, as espécies do gênero caracterizam-se pela presença de cavidades secretoras de óleo nas folhas e na madeira (Metcalfe e Chalk, 1965; Silva, 2007). As características morfológicas são de grande importância na caracterização dos táxons, podendo auxiliar na sua delimitação e melhor entendimento do grupo.

Muitas espécies do gênero produzem óleos essenciais, porém cinco são mais conhecidas: *M. alternifolia*, *M. cajuputi*, *M. leucadendra*, *M. quinquenervia* e *M. viridiflora*, das quais destaca-se a primeira pelo uso extensivo refletido no grande número de trabalhos que abordam suas diversas propriedades.

**Tabela 8:** Informações sobre o óleo de niaouli contidas nas monografias farmacopéicas.

<b>Espécies relacionadas</b>	<i>M. viridiflora</i> (1,2)
Nome da droga nas Farmacopeias	<i>Niauli aethetoleum</i> ou "Niauli oil" (1)
Nomenclatura INCI / Atividade	Não citada
Nomes em outros idiomas	"Niauli oil"
Constituintes Principais (2)	Nerolidol (> 95%), 1,8-cineol (> 40%), linalool (> 30%), viridiflorol (> 25%)
Indicações	Secreção trato aéreo superior (1), tosse e bronquite (2)
Contraindicações e Efeitos Colaterais	Contraindicações: Para uso interno na presença de doença inflamatória do trato gastrointestinal ou ductos biliares e doenças hepáticas severas. Para o uso externo, as preparações contendo o óleo não devem ser usadas na face ou no nariz de bebês e crianças.
Dosagens recomendadas	Uso interno - Dose única ou diária: 0,2g (1). Gotas nasais: 2-5% em óleo vegetal (1) Uso externo – Preparações 10-30% óleo de niaouli em óleo vegetal (1)
Forma de Aplicação	Óleo puro, formulações galênicas. Preparações magistrais e oficiais. Uso externo.

Comissão E (Blumenthal *et al.*, 1998). (2) PDR® *Herbal Medicines* (Gruenwald, Brendler e Jaenicke, 2000).

Os óleos essenciais obtidos das folhas e ramos vegetativos, frescos ou secos, são extraídos por arraste a vapor, sendo a composição relacionada com a espécie fonte e o local de produção evidenciando a importância da determinação do perfil fitoquímico previamente à avaliação farmacológica e/ou toxicológica.

É importante ressaltar que, além do óleo de melaleuca (obtido de *M. alternifolia*), outros dois tipos são conhecidos: o óleo de cajepute (de *M. cajuputi* ou *M. leucodendra*) e o de niaouli (de *M. quinquenervia* ou *M. viridiflora*). Ademais, apesar de ser o óleo de melaleuca o mais utilizado e documentado, é o óleo de cajepute que aparece nas 1ª. e 2ª. edições da Farmacopéia Brasileira (Brandão *et al.*, 2006) associado à espécie *M. leucadendron* var. *cajuputi*, indicando uma particularidade interessante e a necessidade de investigações mais detalhadas sobre ele.

Para as indicações principais, predominam aquelas de aplicação do óleo puro ou em formulações farmacêuticas para uso externo como, por exemplo, o óleo de melaleuca para cuidados dermatológicos, o óleo de cajepute para problemas articulares e musculares e o óleo de niaouli para reumatismo. O uso interno, com as dosagens especificadas, aparece citado para o óleo de melaleuca e o de niaouli. No entanto, em todos os casos há a advertência da contraindicação do uso nos casos de distúrbios inflamatórios ou severos do trato gastrointestinal. Ainda sobre possíveis efeitos adversos, até mesmo o uso externo é contraindicado para bebês e crianças em função do risco da ocorrência de reações alérgicas (Blumenthal *et al.*, 1998; Gruenwald, Brendler e Jaenicke., 2000).

De forma geral na literatura especializada, são escassos os trabalhos sobre avaliação da toxicidade, os de ensaios clínicos randomizados, bem como aqueles com enfoque clínico.

Para tanto, a consolidação das informações obtidas nas Farmacopéias torna-se importante, uma vez que contribui de maneira significativa na prática clínica de rotina dos profissionais de saúde que as usam como referência.

## Agradecimentos

À Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa de Doutorado para a primeira autora.

## Referências Bibliográficas

Aburjai, T.; Natsheh, F.M. 2003 - Plants used in cosmetics. *Phytotherapy Research*, v. 17, p. 987-1000.

Altman, P. M. 1989 - Australian tea tree oil - a natural antiseptic. *Australian Journal of Biotechnology*, v. 3, n. 4, p. 247-248.

Bagg, A. J.; Jackson M. S.; Sweeney M. P.; Ramag G.; Davies A. N. 2006 - Susceptibility to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil of yeasts isolated from the mouths of patients with advanced cancer. *Oral Oncology*, v. 42, p. 487-492.

Barbosa, L.C.A.; Silva, C.J.; Teixeira, R.R.; Meira, R.M.S.A.; Pinheiro, A.L. 2013 - Chemistry and Biological Activities of Essential Oils from *Melaleuca L. Species. Agriculturae Conspectus Scientificus*, v. 78, n. 1, p. 11-23.

Bentham, G. 1867 - *Flora Australiensis*. vol. 3. London: Reeve. p. 135.

Blackwell, R. 1991 - An insight into aromatic oils: lavender and tea tree. *British Journal of Phytotherapy*, v. 2, p. 26-30.

Blake, S.T. 1968. A revision of *Melaleuca leucadendron* and its allies (*Myrtaceae*). *Contributions from the Queensland Herbarium*, v. 1, p. 1-114.

Blumenthal, M.; Busse, W.R.; Goldberg, A.; Gruenwald, J.; Hall, T.; Riggins, C.W. e Rister, R.S. (eds.) 1998 - *The Complete Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. 1st edition. Boston, MA: American Botanical Council. 684 p.

Brako, L.; Rossmann, A.Y.; Farr, D.F. 1995 - *Scientific and Common Names of 7,000 Vascular Plants in the United States*. American Phytopathological Society. 295 p.

Brandão, M.G.L.; Cosenza, G.P.; Moreira, R.A.; Monte-Mor, R.L.M. 2006 - Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, n. 16, v. 3, p. 408-420.

Braun, L.; Cohen, M. 2007 - *Herbs & natural supplements: an evidence based guide*. 2nd ed. Marrickville (NSW): Debbie Lee. 808 p.

- Brendler, T.; Gruenwald, J.; Jaenicke, C. 2007 - *PDR® for herbal medicines*. 4th ed. Montvale (NJ): Thomson Healthcare Inc. 909 p.
- Brophy, J.J.; Doran, J.C. 1996 - *Essential Oils of Tropical Asteromyrtus, Callistemon and Melaleuca Species*. ACIAR Monograph, no. 40, (ACIAR: Canberra), 144 pp.
- Brophy, J.J. 1999 - Potentially Commercial Melaleucas. In: Southwell, I.A.; Lowe, R.F. (ed.). *Tea Tree: The Genus Melaleuca*, p. 247-274. Series Medicinal and Aromatic Plants, Industrial Profiles, vol. 9. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Brophy, J.J.; Doran, J.C. 2004 - Geographic Variation in Oil Characteristics in *Melaleuca ericifolia*. *Journal of Essential Oil Research*, v. 16, p. 4-8.
- Brophy, J.J.; Davies, N.W.; Southwell, I.A.; Stiff, I.A.; Williams, L.R. 1989 - Gas chromatographic quality control for oil of melaleuca terpinen-4-ol type (Australian tea tree). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 37, p. 1330-5.
- Budhiraja, S.S.; Cullum, M.E.; Sioutis, S.S.; Evangelista, L.; Habanova, S.T. - Biological activity of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil component, terpinen-4-ol, in human myelocytic cell line HL-60. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, v. 22, p. 447-453. 1999.
- Carson, C.F.; Hammer, K.A.; Riley, T.V. 2006 - *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 19, n. 1, p. 50-62.
- Carson, C.F.; Riley, T.V. 1993 - Antimicrobial activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Letters in Applied Microbiology*, v. 16, p. 49-55.
- Carson, C.F.; Riley, T.V. 1994 - The antimicrobial activity of the tea tree oil. *Medical Journal of Australia*, v. 160, p. 236.
- Carson, C.F.; Riley, T.V. 1995 - Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Journal of Applied Bacteriology*, v. 78, p. 264-269.
- Carson, C.F. e Riley, T.V. 2001 - Safety, efficacy and provenance of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil. *Contact Dermatitis*, v. 45, p. 65-67.
- COLIPA, 2004 - *Guidelines on stability testing of cosmetic products*. European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association. Bruxelles 8p.
- Craven, L.A.; Dawson, J.W. 1998 - Callistemon of New Caledonia transferred to *Melaleuca* (Myrtaceae). *Adansonia*, v. 20, p. 191-194.
- Craven, L. A. 1999 - Behind the names: the botany of tea tree, cajuput and niaouli. In: Southwell, I.A.; Lowe, R.F. (ed.). *Tea Tree: The Genus Melaleuca*, p. 11-28. Series Medicinal and Aromatic Plants, Industrial Profiles, vol. 9. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- D'Arrigo, M.; Ginestra, G.; Mandalari, G.; Furneri, P.M.; Bisignano, G. 2010 - Synergism and postantibiotic effect of tobramycin and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Phytomedicine*, v. 17, p. 317-322.
- Doran, J.E. 1999 - Cajuput oil. In: Southwell, I.A.; Lowe, R.F. (ed.). *Tea Tree: The Genus Melaleuca*, p. 221 - 236. Series Medicinal and Aromatic Plants, Industrial Profiles, vol. 9. Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Fenner, R.; Betti, A.H.; Mentz, L.A.; Rates, S.M.K. 2006 - Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, n. 3, p. 369-394.
- Garozzo, A.; Timpanaro, R.; Stivala, A.; Bisignano, G.; Castro, A. 2011 - Activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Influenza virus A/PR/8*: Study on the mechanism of action. *Antiviral Research*, v. 89, p. 83-88.
- Gruenwald, J.; Brendler, T. e Jaenicke, C. 2000 - *PDR® for Herbal Medicines™*. Montvale, NJ: Medical Economics Company Inc. 858 p.
- Hammer, K.L.; Carson, C.F.; Riley, T.V. 1999 - Antimicrobial activity essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology*, v. 86, p.985-990.
- Hammer, K.A.; Carson, C.F.; Riley, T.V.; Nielsen, J.B. 2006 - A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Food and Chemical Toxicology*, v. 44, n. 5, p. 616-25.

- Hellyer, R.O.; Lassak, E.V. 1968 - The steam volatile constituents of *Melaleuca viridiflora*. *Australian Journal of Chemistry*, v. 21, p. 2585–2587.
- Harkenthal, M.; Reichling, J.; Geiss, H.K.; Saller, R. 1998 - Oxidationsprodukte als mögliche Ursache von Kontaktdermatitiden. *Pharmazeut Z*, v. 47, p. 4092.
- International Organisation for Standardisation 2004 - ISO/FDIS 4730 - Final draft, International Standard Oil of *Melaleuca*, terpinen-4-ol type (Tea Tree oil).
- International Standards Organisation 1996 - Oil of *Melaleuca*, terpinen-4-ol type (Tea Tree Oil). International Standard ISO 4730:1996(E). Geneva. 8p.
- Jarmyn, R.J. 1998 - Vielseitig aber eigensinnig. Teebaumöl in Kosmetika und Körperpflegeprodukten. *Parfümerie und Kosmetik*, v. 79, p. 22-6.
- Jarvie, J.K. ; Ermayanti 1996 -. *Tree Genera of Borneo - Descriptions and Illustrations*. Disponível em: <http://django.harvard.edu/users/jjarvie/Borneo.html>. Acesso: 22/01/2012.
- Johns, M.R.; Johns, J.E.; Rudolph, V. 1992 - Steam distillation of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 58, p. 49-53.
- Johnson, L.A.S.; Briggs, B.G. 1984 - Myrtales and Myrtaceae - a phylogenetic analysis. *Annals of the Missouri Botanical Garden*, v. 71, p. 700-756.
- Leach, D.N.; Wyllie, S.G.; Hall, J.G.; Kyratzis, I. 1993 - Enantiomeric composition of the principal components of the oil of *Melaleuca alternifolia*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 41, p. 627-32.
- Lis-Balchin, M. 1997 - Essential oils and aromatherapy: their modern role in healing. *Journal of the Royal Society of Health*, v. 117, p. 324-329.
- Lis-Balchin, M.; Hart, S. L.; Deans, S.G. 2000 - Pharmacological and antimicrobial studies on different tea-tree oils (*Melaleuca alternifolia*, *Leptospermum scoparium* or Manuka and *Kunzea ericoides* or Kanuka), originating in Australia and New Zealand. *Phytotherapy Research*, v. 14, p. 623–629.
- Metcalfe, C.R. e Chalk, R. 1965 - *Anatomy of the Dicotyledons*. v. 1. Oxford: Clarendon Press. p. 620-631.
- Mondello, F.; De-Bernardis, F.; Girolamo, A.; Salvatore, G.; Cassone, A. 2003 - *In vitro* and *in vivo* activity of tea tree oil against azole susceptible and resistant human pathogenic yeasts. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 51, p. 1223-1229.
- Moreira Filho, H.E; Goltcher, A. 1972 - *Plantas medicinais I*. Curitiba: Imprensa da Universidade Federal do Paraná. 103 p.
- NN 2001 - Tea Tree Oil (TTO) Monograph on active ingredient being used in cosmetic products, prepared by the Norwegian delegation to the Council of Europe Committee of experts on cosmetic products, RD 4-3/35.
- Oliveira, A.C.M.; Fontana, A.; Negrini, T.C.; Nogueira, M.N.M.; Bedran, T.B.L.; Andrade, C.R.; Spolidorio, L.C.; Spolidorio, D.M.P. 2011 - Emprego do óleo de *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, Botucatu, v.13, n.4, p.492-499.
- Santos, L.L.; Pinto, W.F.; Sales, M.F. 2010 - *Guia de Reconhecimento das Mirtáceas do Campus da UFRPE – Dois Irmãos*. X Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão – JEPEX 2010 – UFRPE: Recife, 18 a 22 de outubro. Disponível em: [www.sigeventos.com.br/jepex/inscricao/resumos/0001/R0854-2.pdf](http://www.sigeventos.com.br/jepex/inscricao/resumos/0001/R0854-2.pdf) Acesso: 22/01/2012.
- Silva, C.J. 2007 - *Morfoanatomia foliar e composição química dos óleos essenciais de sete espécies de Melaleuca L. (Myrtaceae) cultivadas no Brasil*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Viçosa, Brasil.
- Silva, S.R.S.; Demuner, A.J.; Barbosa, L.C.A.; Andrade, N.J.; Nascimento, E.A.; Pinheiro, A.L. 2003 - Análise dos Constituintes Químicos e da atividade antimicrobiana de *Melaleuca alternifolia* Cheel. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 6, p. 63-70.

Southwell, I.A.; Lowe, R.F. 1999 - *Tea Tree: The Genus Melaleuca*. Series Medicinal and Aromatic Plants, Industrial Profiles, vol. 9. Amsterdam: Harwood Academic Publishers. 274 p.

Standards Australia 1997 - Oil of *Melaleuca*, terpinen-4-ol type (Tea Tree Oil). Australian Standard.

Sytsma, K.J.; Litt, A.; Zjhra, M.L.; Chris Pires, J.; Nepokroeff, M.; Conti, E.; Walker, J.; Wilson, P.G. 2004 - Clades, clocks, and continents: historical and biogeographical analysis of *Myrtaceae*, *Vochysiaceae*, and relatives in the Southern Hemisphere. *International Journal of Plant Sciences*, v. 165, p. S85–S105.

Watson, L.; Dallwitz, M. J. 1992 - *The Families of Flowering Plants: Descriptions, Illustrations, Identification, and Information Retrieval*. Versão: 19.agosto.2013. <http://biodiversity.uno.edu/delta/>

World Health Organization 2002 – WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Geneva. v. 2. 358 p.

Wilson, P.G.; O'Brien, M.M.; Gadek, P.A.; Quinn, C.J. 2001 - *Myrtaceae* revisited: a reassessment of infrafamilial groups. *American Journal of Botany*, v. 88, p. 2013-2025.

Wilson, P.G.; O'Brien, M.M.; Heslewood, M.M.; Quinn, C.J. 2005 - Relationships within *Myrtaceae sensu lato* based on a *matK* phylogeny. *Plant Systematics and Evolution*, v. 251, p. 3-19.