



INCORPORAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Melaleuca alternifolia* (tea tree) EM NOVOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO

Lucas Matheus Barreto Santana¹; Joyce Cordeiro Borges²; Karoll Moangella Andrade de Assis³

¹Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: lucas96barreto@gmail.com

²Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: joyce.cordeiro3@gmail.com

³Mestranda em Ciências Farmacêutica, Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF), E-mail: karollm2010@hotmail.com

Resumo: Nos últimos anos vem crescendo o número de pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos. Isso ocorre, devido à busca de novos sistemas que proporcionem uma administração com uma maior segurança e com efeitos colaterais reduzidos. Sendo uma possibilidade terapêutica diferenciada em relação a os sistemas convencionais. Este estudo teve o objetivo de realizar uma revisão de literatura sobre a incorporação o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* em novos sistemas de liberação de fármacos, demonstrando sua finalidade em cada estudo. Foi realizada uma revisão integrativa de estudos experimentais do ano de 2011 até janeiro de 2016, nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Science Direct e Portal de Periódicos CAPES. Foram encontrados 37 estudos nacionais e internacionais indexados nas bases de dados durante o período estudado, no entanto, apenas 18 estudos se encaixaram nos critérios de inclusão. Observou-se que o ano de 2015 foi que apresentou o maior número de publicações para análise em questão, equivalendo a 27,77%. Dentre os novos sistemas de liberação de fármacos encontrados na literatura selecionada, as nanoemulsões e as nanocápsulas foram as que obtiveram uma maior incorporação do TTO. Nota-se que a incorporação desse óleo essencial apresenta inúmeras finalidades, sendo algumas delas: atividade antimicrobiana contra diferentes patógenos, tratamento de psoríase, alopecia androgênica, entre outros. A partir disso, percebe-se a importância do desenvolvimento de novos sistemas que carregam princípios ativos naturais, pois podem atuar como alternativa terapêutica promissora para diversas doenças. Em vista disso, observa-se o interesse pelo desenvolvimento desses sistemas contendo o óleo de *M. alternifolia* como princípio ativo ou fase oleosa para formulações, como alternativa terapêutica para inúmeras patologias.

Palavras-chave: Nanocápsula, Nanoemulsão, Ativos naturais, Revisão integrativa.

1. INTRODUÇÃO

O conhecimento popular tem trazido grande contribuição para divulgação do uso de plantas no tratamento de doenças. Nas últimas décadas tem aumentado o interesse por medicamentos alternativos, na maior parte deles proveniente de extratos naturais, desencadeando busca pela validação do uso desses medicamentos, visto os efeitos terapêuticos favoráveis *in vitro e in vivo* (OLIVEIRA et al., 2011).



Os óleos essenciais constituem uma pequena fração na composição das plantas, composta uma mistura complexa de 20-1000 compostos voláteis e não voláteis produzidos por plantas aromáticas como metabolitos secundários (MIRANDA, 2014). Esta variedade de composto, em sua maioria, são monoterpenos e sesquiterpenos, que podem ser utilizados em uma ampla variedade de aplicações em alimentos, produtos farmacêuticos e indústrias de cosméticos devido ao seu aroma, propriedades antioxidantes e antimicrobianos (FLORES et al., 2016; CARNEIRO et al., 2014)

Dentre os óleos essenciais, temos o óleo de melaleuca que é obtido por destilação a vapor das folhas e ramos terminais de da espécie *Melaleuca alternifolia* (Myrtales: Myrtaceae) que tem sido usado há séculos na medicina popular australiana, principalmente para o tratamento de feridas (SALVIA-TRUJILLO et al., 2015 PAZYAR et al., 2013; MERTAS et al., 2015).

O óleo essencial de melaleuca (TTO) contém mais de 100 componentes, principalmente de monoterpenos e hidrocarbonetos sesquiterpenos e seus alcoóis associados. Seu principal componente é terpinen-4-ol, seguido por α -terpineno e γ -terpineno, na qual é atribuída sua atividade (PIRES 2016). Notavelmente, TTO tem demonstrado ser eficaz em uma variedade de infecções e desempenha um papel no tratamento de distúrbios inflamatórios e imunes que afetam a pele. Além disso, é um agente antioxidante, antitumoral, antiprotozoário, sendo eficaz no tratamento de *acne vulgaris* e na cicatrização de feridas (PAZYAR et al., 2013).

As características físicas do TTO apresentam certas dificuldades para a incorporação em formulações e embalagem do produto. A sua lipofilicidade conduz a problemas de miscibilidade em produtos à base de água, enquanto que a sua volatilidade significa que uma embalagem tem de proporcionar uma barreira adequada. Além disso, a composição do pode mudar durante o armazenamento, exposição ao ar e a luz, devido ao calor e a umidade pode afetar a sua estabilidade (FLORES et al., 2011). Por isso, se torna importante o desenvolvimento de sistemas que carreguem o TTO sem que ocorra a perda de suas atividades biológicas.

Atualmente, a busca por novos sistemas carreadores de fármacos (nanomedicina) é extensivamente estudada, buscando o desenvolvimento, à caracterização e à aplicação de sistemas terapêuticos em escala nanométrica ou micrométrica. A partir de estudos nessa área é possível alterar e controlar as propriedades biológicas das formas farmacêuticas, como por exemplo: levar ao aumento do tempo de circulação do fármaco no sangue, permitindo o acúmulo em áreas patológicas com vascularização comprometida ou inflamadas, elevar a



especificidade quanto ao local da ação, além de favorecer a penetração nos tecidos afetados (GARCIA, 2014). Dentre estes sistemas desenvolvidos, é possível destacar como principais os lipossomas, as nanopartículas lipídica sólida, as nanoesferas, as micropartículas, além dos sistemas nanoemulsionados/microemulsionados e cristais líquidos (CARVALHO, 2012).

Diante das características físicas do óleo de melaleuca e das possibilidades de incorporação em novos sistemas de liberação, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a incorporação do óleo essencial de *M. alternifolia* em novos sistemas de liberação de fármacos, demonstrando a finalidade de cada estudo.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa sobre a incorporação do óleo de *Melaleuca alternifolia* em novos sistemas de liberação de fármacos. Para o levantamento de dados optou-se pela busca de artigos em periódicos nacionais e internacionais, no período de 2011 a janeiro de 2016, disponíveis nas bases de dados pertencentes à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Science Direct* e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES). Foram combinados termos pré-estabelecidos para filtrar um número maior de referências, sendo esses: “óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*”; “óleo essencial de *tea tree*”; “formas farmacêuticas”, “sistemas de liberação de fármacos” e “incorporação”, os mesmos termos foram traduzidos e pesquisados em inglês. Como critérios de inclusão, os artigos deveriam preencher as seguintes condições: trabalhos originais indexados no período entre 2011 a 2016, com a incorporação do óleo essencial de melaleuca em novos sistemas de liberação de fármacos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Levantamento bibliográfico

De acordo com as fontes consultadas, foram encontrados 37 estudos, dos quais apenas 18 relatavam a incorporação o essencial de *M. alternifolia* em novos sistemas de liberação. Os mesmos foram organizados, em ordem cronológica e classificados de acordo com o sistema empregado para incorporação, conforme a tabela 1.

Tabela 1- Estudos de incorporação do óleo essencial de *M. alternifolia*.

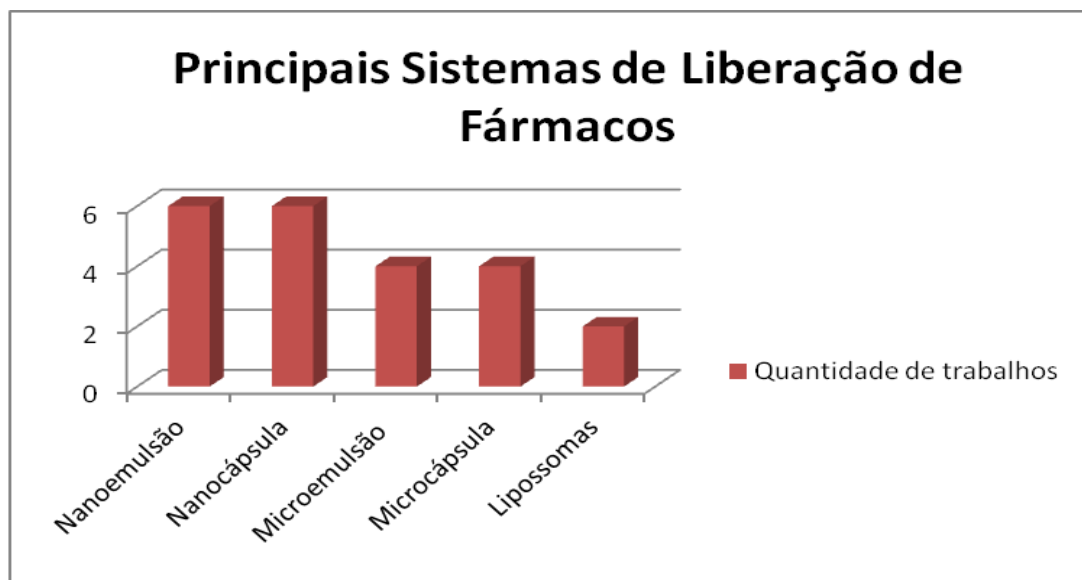
Ano	Autor	Sistema de liberação
	FLORES et al.	Nanoemulsão



2011		Nanocápsulas
	OLIVEIRA et al.	Nanoemulsão
	YEH et al.	Microcápsulas
	SONIA; ANUPAMA	Microemulsão
2013	FLORES et al.	Nanoemulsão Nanocápsulas
	SAKR et al.	Microemulsão
	LOW et al.	Lipossomas
2014	SANTOS et al.	Nanocápsulas
	SOUZA et al.	Nanocápsulas
2015	SAGAVE et al.	Nanoemulsão Nanocápsulas
	MIRANTE	Micropartículas Nanocápsula
	ARAUJO et al.	Microemulsão
	CATANZANO et al.	Microemulsão
	GE & GE	Lipossomas
2016	LINS et al.	Microcápsulas
	LI et al.	Nanoemulsão
	SINHA et al.	Nanoemulsão
	CHEN et al.	Microcápsulas

A partir dessas fontes, foi possível observar que o ano de 2015 foi que apresentou o maior número de publicações para análise em questão, equivalendo a 27,77% (05 trabalhos). Já no ano 2012 não se encontrou trabalhos contendo o objetivo pretendido. Percebe-se também que em quatro fontes (22,22%) consultadas houve a incorporação do óleo essencial de melaleuca em mais de um sistema de liberação em estudo. Dentre os novos sistemas de liberação de fármacos encontrados na literatura selecionada, as nanoemulsões e as nanocápsulas foram as que obtiveram uma maior incorporação do TTO (figura 1).

Figura 1- Principais sistemas de liberação de fármacos nas quais foi incorporado o TTO.



3.2 Microestruturas

Os novos sistemas carreadores baseados nas microestruturas têm aumentado a solubilização e eficácia de drogas, além da sua estabilidade (ARAÚJO et al., 2015). As propriedades de liberação progressiva e a baixa toxicidade apresentada pelas microestruturas associadas à composição química e atividades biológicas dos óleos essenciais têm sido alvo da recente inovação biotecnológica (ARAÚJO et al., 2015; CARNEIRO et al., 2014). Em um dos estudos, se investigou a influência da concentração do TTO (de 0% a 0,5% w/w) na formação e nas propriedades físico-químicas de sistemas coloidais estabilizados por um agente tensoativo não iônico (polissorbato 80). Como resultados, o teste de DLS indicou que a adição do óleo conduziu a um aumento significativo dos valores de diâmetro da partícula média, principalmente na gama de concentrações baixas TTO. Em relação ao potencial zeta, a adição de TTO não levou a mudanças significativas em seus valores. No teste visual, foram avaliados concentrações crescentes TTO nas amostras e sua relação com a translucidez do sistema. O resultado foi que os sistemas coloidais permaneceram transparentes até 0,125% TTO, enquanto que aumento da concentração de óleo levou à formação de amostras ligeiramente turvas. Este aumento da turbidez pode ser relacionado à formação de gotículas de óleo, pois seu tamanho é muito maior do que a dos sistemas micelares (LINS et al., 2016).

O trabalho feito por Mirante (2015) propôs o desenvolvimento de micropartículas com o biopolímero α -poli-L-lisina (α -PLL). As micropartículas foram obtidas pela técnica de secagem por aspersão. Em relação à caracterização físico-química das micropartículas de α -PLL, foi realizada pelos testes de pH e determinação



do potencial zeta. Por meio da metodologia proposta foi possível obter micropartículas de PLL com morfologia esférica, que se apresentaram como um pó fino, higroscópico, de cor branca a levemente amarelada. A solução das micropartículas apresentou pH em torno de $5,1 \pm 0,04$ e potencial zeta com valor positivo, $+8,2 \pm 0,6$ mV. Desta forma, observa-se que o método secagem por aspersão (*spray drying*) foi adequado, se obtendo micropartículas de formato esférico e liso.

Em outro trabalho, se produziu microcápsulas de alginato de cálcio contendo TTO. O desenvolvimento das microcápsulas ocorreu dissolvendo o TTO em alginato de cálcio, em seguida 0,1% de solução aquosa de CaCl_2 foi gotejada a mistura. A caracterização da amostra ocorreu a partir do cálculo de eficiência de encapsulação e pela determinação do tamanho de partícula. Além disso, também houve a verificação do comportamento de liberação dessas microcápsulas a diferentes temperaturas entre 40°C e 90°C . As microestruturas produzidas apresentaram uma eficiência de encapsulação de 97,5% e tamanho médio de partícula de $0,43 \pm 0,04$ μm . O estudo da liberação das microcápsulas demonstrou uma liberação quase constante nas diferentes temperaturas. Estes resultados garantem a liberação do tipo polinomial, que é considerado como disponibilização do óleo mais ou menos constante (YEH et al., 2011).

3.3. Nanoestruturas

Medicamentos ou produtos à base de plantas podem ser nanoencapsulados resultando em maior eficácia terapêutica, com liberação gradual e controlada das substâncias encapsulada, além de diminuir significativamente a toxicidade dos mesmos. Outra vantagem significativa é a proteção das substâncias de degradação, reduzindo a instabilidade das drogas (MULLER, 2011). Um bom exemplo da eficácia de nanoestruturas contendo TTO foi feito pela nanoencapsulação do TTO em nanopartículas lipídicas contra diferentes espécies de agentes patogênicos. No ensaio de MIC, o TTO foi eficaz em concentrações muito baixas, contra todos os microrganismos testados (Souza et al., 2014). Já no trabalho de Santos e colaboradores (2014) as nanocápsulas com TTO obtiveram melhores resultados quando comparado ao TTO puro, apresentando uma MIC de 0,11-0,01% e 0,93% para *Paenibacillus larvae* e *Melissococcus Plutonius*, respectivamente.

Flores et al (2013), incorporou o TTO em nanoemulsões e nanocápsulas polimérica com objetivo de avaliar a eficácia antifúngica em um modelo de onicomicose. A atividade antifúngica de formulações nanoestruturadas foi avaliada contra *Trichophyton rubrum*. As



nanoemulsões e nanocápsulas contendo TTO ($10,0 \text{ mg mL}^{-1}$) foram preparados pelo método de emulsificação espontânea e de deposição interfacial do polímero pré-formado, respectivamente. Os resultados obtidos pela atividade antifúngica demonstram que todas as formulações apresentaram uma significativa diminuição na contagem de célula na primeira semana após o tratamento. Contudo, TTO-NC foi a mais eficiente. Além disso, chegou-se ao resultado de que a inclusão de TTO em nanocápsulas mostrou maior proteção contra volatilização.

Li e colaboradores, (Li et al., 2016) discutiram a preparação de uma nanoemulsão com TTO inalável para terapias locais de pneumonia bacteriana e fúngica. A investigação antimicrobiana ocorreu *in vitro* utilizando três bactérias gram negativas (*Klebsiella pneumoniae*, ATCC 1705, *Escherichia coli*, ATCC 25922, *Acinetobacter baumannii*, ATCC 19606), uma bactéria gram positiva (*Staphylococcus aureus*, ATCC 29213), e um fungo (*Candida albicans*, ATCC 90028). Os resultados mostraram que as nanoemulsões possuem fortes efeitos antibacterianos para as espécies exploradas com as concentrações inibitórias mínimas (MICs) de 1,76, 3,52, 7,03, 3,52 e 3,52 mg/ml de TTO para *E. coli*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* e *C. albicans*, respectivamente. Portanto, a partir desses resultados foi possível observar que os tamanhos em nanoescala mostraram possuir boa atividade antimicrobiana *in vitro*. Dessa forma, as nanoemulsões contendo TTO inaláveis são sistemas promissores.

3.4. Lipossomas

Os lipossomas são vesículas compostas por uma bicamada lipídica, podendo ser utilizado como veículo para a administração de nutrientes e de produtos farmacêuticos. Essa forma farmacêutica pode encapsular moléculas hidrófilas, lipofílicas ou anfifílicas que se tornam incorporados nas suas bicamadas concêntricas (VAZQUEZ-GONZALEZ et al., 2014). Os lipossomas são transportadores promissores para TTO por protegerem esse óleo contra a volatilização e oxidação, e por serem bastante estáveis a baixas temperaturas (DAUDT et al., 2013).

Low e colaboradores (2013) investigaram a eficácia antimicrobiana *in vitro* de lipossomas encapsulados com TTO, com íons de prata (Ag^+) e com a mistura dos dois, contra patógenos que infectam feridas representativas. A suspensão de lipossomas foi obtida por evaporação de fase reversa. Já a atividade microbiana foi testada frente à *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, e *Candida albicans*, e foi determinado o Índice de



Concentração Letal Fracionada (FLCI). A sensibilidade dos lipossomas com TTO foi de 0,15%, 2,0% e 0,2 % frente a *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, respectivamente. O FLCI mostrou a atividade melhorada do combinado dos lipossomas usados contra *P. aeruginosa* e *S. aureus*, demonstrando uma atividade sinérgica. O efeito dos lipossomas usado contra *C. albicans* foi considerado indiferente, embora se tenha notado claramente uma atividade aumentada em comparação com a ação dos agentes individuais. Os resultados demonstram que tais sistemas de liberação controlada podem potencialmente melhorar a eficácia antimicrobiana quando comparado aos agentes alternativos.

Ge & Ge (2015) realizaram um trabalho em que foi produzido lipossomas contendo TTO utilizando fosfatidilcolina de soja e colesterol (2:1), sendo estes dissolvidos em clorofórmio. A membrana lipídica foi hidratada com solução salina tamponada com fosfato, em agitação durante 5 minutos a 45° C. Foi determinada a eficiência percentual aprisionamento (% EE) do óleo essencial utilizando a técnica de UV-Vis. As análises de morfologia e do tamanho de partícula ocorreram utilizando o MET e o Nano Zetasizer, respectivamente. A partir da metodologia utilizada foi possível observar uma eficácia de aprisionamento TTO de $97,81 \pm 0,33\%$. Os lipossomas tinham uma forma esférica com um tamanho homogêneo, sendo o diâmetro médio dos lipossomas cerca de 60 ± 5 nm e a espessura da membrana lipídica foi de cerca de 10-20 nm. Após três meses de conservação a 4°C foi possível observar um diâmetro médio de 60 ± 5 nm. De modo geral, concluiu-se que os lipossomas carregados com TTO são bastantes estáveis mesmo após seu armazenamento.

4. CONCLUSÃO

Atualmente, as pesquisas que visam o desenvolvimento de novos sistemas de liberação têm crescido consideravelmente no sentido de se determinar alternativas terapêuticas mais eficientes, que viabilizam administrar com uma maior segurança e com efeitos colaterais reduzidos. Em vista disso, observa-se o interesse pelo desenvolvimento desses sistemas contendo o óleo de *M. alternifolia* como princípio ativo ou fase oleosa para formulações, como alternativa terapêutica para inúmeras patologias. Por fim, esse trabalho de revisão demonstra que a incorporação do TTO em sistemas de liberação de fármacos permite a obtenção de algumas vantagens em relação às preparações convencionais, incluindo a elevação da segurança e redução de efeitos adversos, aumento da atividade, tornando esses sistemas promissores para inúmeras utilizações.



5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, S. S. et al. Prospecção de patentes biotecnológicas com óleo essencial em microemulsão como agente anti-inflamatório. **Revista Gestão Inovação e Tecnologias**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.2058-2065, 10 jun. 2015.

CARNEIRO, F.M. et al. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Rev. Sapiência: soc., sab. e prat. educ.** 3(2), 44-75, 2014.

Carvalho, A.L.M. **Avaliação biofarmacotécnica de microemulsões de zidovudina para uso transdérmico** [tese]. Recife: UFPE, 2012.

CATANZANO, O. et al. Spray-by-spray in situ cross-linking alginate hydrogels delivering a tea tree oil microemulsion. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 66, p.20-28, jan. 2015.

CHEN, Minjie et al. Facile fabrication of tea tree oil-loaded antibacterial microcapsules by complex coacervation of sodium alginate/quaternary ammonium salt of chitosan. **Rsc Adv.**, [s.l.], v. 6, n. 16, p.13032-13039, 2016.

DAUDT, R.M; EMANUELLI, J; KÜLKAMP-GUERREIRO, I.C; POHLMANN, A.R; GUTERRES, S.S. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e Cultura.** 65 (3), 28-31, 2013.

FLORES, F.C; RIBEIRO, R.F; OURIQUE, A.F; ROLIM, C.M.B; SILVA, C.B; POHLMANN, A.R; BECK, R.C.R; GUTERRES, S.S. Nanostructured systems containing an essential oil: protection against volatilization. **Quim. Nova.** 34,(6), 968-972, 2011.

FLORES, F.C; Beck, R; Silva, C.D.B. Essential Oils for Treatment for Onychomycosis: A Mini-Review. **Mycopathologia.** (1-2), 9-15, 2016.

FLORES, F.C; LIMA, J.Á; RIBEIRO, R.F; ALVES, S.H; ROLIM, C.M.B; BECK, R.C.R; SILVA, C.B. Antifungal activity of nanocapsule suspensions containing tea tree oil on the growth of *Trichophyton rubrum*. **Mycopathologia.** (175), 281–286, 2013.

GARCIA, F.M. Nanomedicine and therapy of lung diseases. **Einstein.** 12,(4), 531-533, 2014.

GE, Y; GE, M. Development of tea tree oil-loaded liposomal formulation using response



surface methodology. *Journal of liposome research*. 25(3), 222-231, 2015.

LI, M; ZHU, L; LIU, B; DU, L; JIA, X; HAN, L; JIN, Y. Tea tree oil nanoemulsions for inhalation therapies of bacterial and fungal pneumonia. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 141, 408-416, 2016.

LINS, R.F; LUSTRI, W.R; MINHARRO, S; ALONSO, A; NETO, D.S. On the formation, physicochemical properties and antibacterial activity of colloidal systems containing tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 497, 271-279, 2016.

LOW, W.L; MARTIN, C; HILL, D.J; KENWARD, M.A. Antimicrobial efficacy of liposome-encapsulated silver ions and tea tree oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. *Letters in Applied Microbiology*. 57, 33-39, 2013.

MERTAS, A. GARBUSISKA, A. SZLISZKA, E. JURECZKO, A. KOWALSKA, M. KRÓL, W. The Influence of Tea Tree Oil (*Melaleuca alternifolia*) on fluconazole activity against fluconazole-resistant *Candida albicans* Strains. *BioMed Research International*. 2015.

MIRANDA, S.H.S. **Desenvolvimento do método de extração em solução hexânica e identificação dos compostos do óleo de *Melaleuca alternifolia*** [monografia]. João Pessoa: UFPB, 2014.

MIRANTE, D.C. **Desenvolvimento tecnológico e avaliação da atividade antimicrobiana de micropartículas de polilisina e de nanocápsula contendo o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae)** [dissertação]. Ponta Grossa: UEPG, 2015.

MULLER, O.S. **Microencapsulação do óleo essencial de laranja** [dissertação]. Curitiba: UFPR, 2011.

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. Emprego do óleo de *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal. *Rev. Bras. Pl. Med.* 13(4), 492-499, 2011.

PAINES, T.C; DE LIMA, J.A; WEBER, J; FLORES, F.C; DA SILVA, C.D.B. Desenvolvimento tecnológico de hidrogéis a partir de



nanoemulsão contendo clotrimazol em associação com o óleo de melaleuca. **Ciencia & Natura**. 37, 106-115, 2015.

PAZYAR, N; YAGHOobi, R; BAGHERANI, N; KAZEROUNI, A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. **International journal of dermatology**. 52(7), 784-790, 2013.

PIRES, V.G.A. **Incorporação de nanoemulsões de óleos essenciais de melaleuca, copaíba e limão em filmes de alginato de sódio para utilização como curativo** [dissertação]. Ilha Solteira: UNESP, 2016.

SAGAVE, L; GRESSLER, L.T; FLORES, F.C; SILVA, C.B; VARGAS, A.P.C; LOVAT, M; SANGIONI, L.A; PÖTTER, L; BOTTON, S.A. Atividade de nanoformulações de Melaleuca alternifolia e terpinen-4-ol em isolados de Rhodococcus equi. **Arq. bras. med. vet. Zootec**. 67(1), 221-226, 2015.

SAKR FM; GADO AM; MOHAMMED HR; ADAM ANI. Preparation and evaluation of a multimodal minoxidil microemulsion versus minoxidil alone in the treatment of androgenic alopecia of mixed etiology: a pilot study. **Drug design development and therapy**. 7, 413-423, 2013.

SALVIA-TRUJILLO, L; ROJAS-GRAÜ, A; SOLIVA-FORTUNY, R; MARTÍN-BELLOSO, O. Physicochemical characterization and antimicrobial activity of food-grade emulsions and nanoemulsions incorporating essential oils. **Food Hydrocolloids**. 43, 547-556, 2015.

SANTOS, R.C.V; LOPES, L.Q.S; ALVES, C.F.S; FAUSTO, V.P; PIZZUTTI, K; BARBOZA, V; DE SOUZA, M.E; RAFFIN, R.P; GOMES, P; TAKAMATSU, D; MORINAGA, Y; BOLIGON, A.A; ATHAYDE, M.L; FELIPPI, C.C; VAUCHER, R. A. Antimicrobial activity of tea tree oil nanoparticles against American and European foulbrood diseases agents. **Journal of Asia-Pacific Entomology**. 17(3), 343-347, 2014.

SINHA, P; SRIVASTAVA, S; MISHRA, N; SINGH, D.K; LUQMAN, S; CHANDA, D; YADAV, N. P. Development, optimization, and characterization of a novel tea tree oil nanogel using response surface methodology. **Drug development and industrial pharmacy**. 42(1), 1-12, 2016.

SONIA, K; ANUPAMA, D. Microemulsion based transdermal drug delivery of tea tree



oil. **International Int. J. Drug Dev. & Res.** 3(1), 191-198, 2011.

SOUZA, M.E; LOPES, L.Q.S; VAUCHER, R.A; MÁRIO, D.N; ALVES, S.H; AGERTT, V.A; BIANCHINI, B.V; FELICIDADE, S.I; DE CAMPUS, M.M.A; BOLIGON, A.A.B; ATHAYDE, M.L; SANTOS, C.S; RAFFIN, R.P; GOMES, P; SANTOS, C.V. Antimycobacterial and antifungal activities of Melaleuca alternifolia oil nanoparticles. **Journal of Drug Delivery Science and Technology.** 24(5), 559-560, 2014.

VAZQUEZ-GONZALEZ, M.L; BERNAD, R; CALPENA, A.C; DOMENECH, O; MONTERO, M.T; HÈRNANDEZ-BORRELL, J. Improving ex vivo skin permeation of non-steroidal anti-inflammatory drugs: enhancing extemporaneous transformation of liposomes into planar lipid bilayers. **Int J Pharm.** 461(1), 427–36, 2014.

YEH, K.W; CHANG, C.P; YAMAMOTO, T; DOBASHI, T. Release model of alginate microcapsules containing volatile tea-tree oil. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.** 38 (1), 152-155, 2011.