

VOLTARELLI, J.C. **Imunologia clínica na prática médica**. São Paulo: Atheneu, 2009.

ZAGO, M.; FALCÃO, R.; PASQUINI, R. **Hematologia Fundamentos e Prática**. São Paulo: Atheneu, 2005.

ŽILINSKAS, J.; ŽEKONIS, J.; ŽEKONIS, G.; ŠADZEVIČIENĖ, R.; SAPRAGONIENĖ, M.; NAVICKAITĖ, J.; BARZDŽIUKAITĖ, I. Inhibition of peripheral blood neutrophil oxidative burst in periodontitis patients with a homeopathic medication Traumeel. S. Med SciMonit 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 3539582/>. Acesso em: 06 Jan. 2018.

ÓLEO DE MELALEUCA PARA O TRATAMENTO DA ACNE: AS EVIDÊNCIAS DA LITERATURA

GONELLI, Thalita*. - Especialista em Controle de qualidade em farmácia magistra pela Universidade de Araraquara – UNIARA; PILON, Thalita Pedroni Formariz. - Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP / Coordenadora do curso de Farmácia e Docente na Universidade de Araraquara – UNIARA; CHIARI-ANDRÉO, Bruna Galdorfini. - Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP / Docente na Universidade de Araraquara – UNIARA.

*Autor para correspondência e-mail: mmazini@gmail.com.

Recebido em: 10/06/2018
Aprovação final em: 09/08/2018

RESUMO

A acne é uma disfunção cutânea que pode acometer pessoas de diversas faixas etárias. Para esta disfunção existem vários tipos de tratamento, como a utilização de antibióticos (tópicos e sistêmicos), retinóides, terapia hormonal, entre outros. Alguns tratamentos são mais eficazes que outros, porém podem apresentar efeitos adversos. Índícios demonstram que o tratamento com óleo de melaleuca é eficiente, porém ainda não muito utilizado. Considerando a importância deste assunto, este trabalho teve como objetivo comprovar, com base na literatura, a eficácia do óleo de melaleuca em pele acneica, comparando, com outros tratamentos. Para isso, foram pesquisados principalmente artigos científicos. Também foram utilizadas as informações mais recentes a respeito do tema. Verificou-se que o óleo de melaleuca não é tratamento de primeira escolha para acne. Contudo, por ser uma matéria-prima de origem vegetal, acredita-se que possa ser facilmente aceito pelos indivíduos de pele acneica, com menos indícios de efeitos adversos do que a maioria dos outros tratamentos. Desta forma, conclui-se que o óleo de melaleuca é uma alternativa viável, diversas vezes estudado por suas características antimicrobiana, antifúngica e anti-inflamatória. Formulações tópicas com óleo de melaleuca são uma opção de fácil acesso, eficazes e seguras.

PALAVRAS-CHAVE: Acne; Óleo de Melaleuca; Tratamento; Fitoterápico.

TEA TREE OIL FOR THE TREATMENT OF ACNE: EVIDENCES FROM LITERATURE

ABSTRACT

Acne is a cutaneous dysfunction that can affect people of different age groups. For this dysfunction there are several types of treatment, such as the use of antibiotics (topical and systemic), retinoids, hormone therapy, among others. Some treatments are more effective than others, but may have more adverse effects. Evidence shows that treatment with tea tree oil is efficient, but not widely used. Considering the importance of this subject, this study aimed to prove, based on the literature, the efficacy of tea tree oil on acneic skin, comparing it with other treatments. For this purpose, scientific papers were mainly searched. The latest information on the subject was also used. It has been found that tea tree oil is not the first treatment choice for acne. However, being a raw material of plant origin, it is believed that it can be easily accepted by individuals with acne skin, with less evidence of possible adverse effects than most other treatments. Thus, it is concluded that tea tree oil is a viable alternative, several times studied for its antimicrobial, antifungal and anti-inflammatory characteristics. Topical formulations containing tea tree oil are an easy-to-access, effective and safe option.

KEYWORDS: Acne; Tea tree oil; Treatment; Phytotherapeutic.

INTRODUÇÃO

A acne é uma patologia crônica que acomete pessoas em todo o mundo, de diferentes faixas etárias, mas, principalmente, na adolescência. Como muitas vezes, não traz agravos à saúde física, muitos não a tratam (FIGUEIREDO et al., 2011). Entretanto, pode afetar a saúde emocional e a autoestima do indivíduo acometido. O comprometimento psicológico, social e emocional resultante da acne foi estimado, em alguns casos, até superior ao impacto promovido por patologias como diabetes, artrite, epilepsia e asma (NASRI et al., 2015).

Acredita-se que a acne seja a doença dermatológica mais prevalente, podendo acometer cerca de 85% da população em alguma fase da vida (FIGUEIREDO et al., 2011; NASRI et al., 2015). NASRI et al. (2015) afirmam que a frequência de visitas a médicos devido a esta disfunção é bastante elevada. Estimam em torno de dois milhões de visitas realizadas por ano por adolescentes e 0,2 milhões de visitas realizadas por adultos com idade superior a 35 anos.

Dentre os fatores fundamentais para o surgimento da acne podem ser citados: hiperprodução sebácea (seborreia), queratose do canal folicular (hiperqueratose), aumento da colonização bacteriana e inflamação dérmica (BACCOLI et al., 2015).

Dentre as opções de tratamento estão os antibióticos de uso tópico e os retinóides, que podem causar inúmeros efeitos adversos. Estudos recentes indicam que o óleo de melaleuca é eficaz no tratamento dos diversos graus de acne, devido às suas atividades antibacteriana e anti-inflamatória (RODRIGUES, 2015), sendo este o assunto de estudo deste trabalho.

Este óleo, amplamente empregado no setor cosmético, além de suas propriedades antissépticas, também é reconhecido por suas propriedades antifúngicas. O óleo é extraído das folhas da *Melaleuca alternifolia*, ou Tea Tree, árvore nativa

da Austrália (YADAV et al., 2016), entretanto, existem relatos de extração do óleo dos ramos e caule também (DE OLIVEIRA et al., 2015). Esta árvore, de casca fina e folhas pontiagudas, é pertencente à família das mirtáceas (*Myrtaceae*), subfamília *Leptospermoideae*, gênero *Melaleuca* (OLIVEIRA et al., 2015).

Recomenda-se que, para o uso tópico, o óleo de melaleuca seja empregado em concentrações que variam de 2,5% a 10%, uma vez que essas concentrações são consideradas seguras (BASSET, 1990).

Considerando o exposto, este trabalho teve como objetivo demonstrar a eficácia do óleo de melaleuca mencionada na literatura, visando seu uso como substância ativa para o controle da acne. Informações publicadas até o momento foram expostas neste manuscrito e estimulam novas pesquisas com este ativo vegetal.

METODOLOGIA

O desenvolvimento deste trabalho foi baseado em uma revisão da literatura científica disponível acerca do tema em questão, utilizando-se, artigos científicos, nacionais e internacionais, resumos de eventos e sites governamentais pesquisados nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo, Science Direct, PubMed. A literatura disponível nestas fontes foi acessada no período de 2016 a 2018.

As palavras-chave empregadas para busca de literatura pertinente foram: óleo de melaleuca e acne. Os temas de interesse nos artigos pesquisados foram os relacionados a descrições do óleo essencial de melaleuca, da fisiologia e tratamento da acne, além das evidências de eficácia do uso do óleo de melaleuca na amenização da acne. As publicações foram selecionadas por meio de leitura crítica.

O período estudado compreendeu publicações de 1990 a 2018.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na elaboração deste trabalho baseado em evidências da literatura foram utilizadas 29 publicações, dentre elas estão 27 artigos, 1 site governamental (ANVISA) e 1 publicação de evento

científico.

A ACNE: FISILOGIA

A acne ocorre principalmente na face, tórax e dorso (LEYDEN, 1995). Quatro fatores envolvidos na patogênese da acne são: a hipersecreção das glândulas sebáceas, a alteração no processo de queratinização do estrato córneo, a colonização pelo *Propionibacterium acnes* e a liberação de mediadores inflamatórios na pele (MONTEIRO, 2009).

Principalmente na puberdade, as glândulas sebáceas e os queratinócitos são estimulados por hormônios androgênicos, aumentando a produção sebácea e hiperqueratose folicular, com formação de comedões e, posteriormente, lesões inflamatórias (MONTAGNER, 2010).

A lesão inflamatória se inicia com a formação da pápula. Ocorre invasão do folículo por linfócitos CD4 e também por neutrófilos, e a ruptura do ducto implica no extravasamento de lipídios, corneócitos e bactérias na derme (CONLIFFE, 1998).

A *Propionibacterium acnes* é uma bactéria anaeróbia Gram-positiva. Coloniza regiões onde há alta produção de sebo, produz inflamação dos folículos pilosos favorecendo o surgimento da disfunção em questão (MONTEIRO, 2009).

CONDUTAS TERAPÊUTICAS UTILIZADAS NO CONTROLE DA ACNE

A conduta terapêutica inicial na acne vulgar deve levar em conta a gravidade clínica do tipo de lesão, ou seja, se há predomínio de lesões inflamatórias ou comedonianas. A classificação da acne vulgar pode ser realizada quanto à gravidade das lesões em leve (comedoniana ou papulo-pustulosa), moderada (papulo-pustulosa ou nodular) e grave (nódulo-cística ou conglobata) (MONTEIRO, 2009).

Os retinóides, tópicos ou sistêmicos, são uma alternativa no tratamento da acne. São derivados da vitamina A e agem estimulando a renovação das células da pele reduz a produção de sebo e evita a formação do comedão, precursor de todas as outras lesões da acne. A maioria dos indivíduos que utilizam este tratamento obtém resultados

satisfatórios. Porém, é possível que com a interrupção do tratamento os comedões voltem a aparecer (BRASIL, s/d; KOLBE e DA SILVA, 2017)

Dentre os efeitos adversos decorrentes do uso de retinóides, estão: irritação, vermelhidão, ressecamento e descamação da pele. Pode ocorrer, ainda, a exacerbação do quadro, principalmente no início do tratamento. Tornam a pele mais fina e sensível, verificando-se fotosensibilidade (BRASIL, s/d).

A literatura mostra os retinóides não devem ser utilizados durante a gravidez devido ao alto risco de malformação fetal que acarretam. A isotretinoína, em especial, segundo o bulário da ANVISA, pode causar, dentre as reações muito comuns (ou seja, que ocorrem em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento), desordens sanguíneas e do sistema linfático, irritação e ressecamento ocular, desordens hepáticas e biliares, ressecamento e fragilidade cutânea, dores musculares, alterações laboratoriais (aumento de triglicérides e colesterol séricos, diminuição de HDL), dentre outras (BRASIL, s/d).

Reações de menor frequência e sem frequência estabelecida também são citadas na bula do medicamento, como exemplos podem ser citados: depressão, alopecia reversível, diminuição da contagem de células brancas sanguíneas, etc (BRASIL, s/d).

A terapia com hormônios também é opção de tratamento para mulheres, principalmente, através da utilização de medicamentos anticoncepcionais. A combinação de 2 mg de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol é muito utilizada por sua ação antiandrogênica (BALDASSIN et al., 2017).

Medicamentos antimicrobianos, tanto tópicos como orais, também podem ser empregados no controle da acne. Entre os tópicos destacam-se o peróxido de benzoíla, a eritromicina, a clindamicina e o ácido azelaico. Resumidamente, agem reduzindo a população de *P. acnes* e na normalização da queratinização (MONTEIRO, 2009).

Entre os antimicrobianos orais, podem ser listadas as tetraciclinas, a eritromicina e, até mesmo,

a azitromicina. O principal efeito adverso a ser levado em consideração é a resistência microbiana (MONTEIRO, 2009).

O ÓLEO DE MELALEUCA PARA TRATAMENTO DA ACNE

O óleo de melaleuca é um óleo essencial volátil, destilado a vapor da planta nativa da Austrália, *Melaleuca alternifolia*. São utilizadas suas folhas e ramos terminais. Possui propriedade antimicrobiana de amplo-espectro, antioxidante, anti-inflamatória (inclusive mediada por histamina) e cicatrizante devido à elevada concentração de terpenos (monoterpenos, sesquiterpenos e seus álcoois) (CARSON et al., 2002; KOH et al., 2002; CARSON et al., 2006; PAZYAR et al., 2012; YADAV et al., 2016). Tem sido descrito como alternativa de tratamento para outras disfunções cutâneas, como as causadas pelo microorganismo *Demodex* (LAM et al., 2018) e até mesmo seu efeito anticancerígeno, por exemplo, contra células de melanoma M14, tem sido relatado (CALCABRINI et al., 2004; PAZYAR et al., 2012).

CARSON et al. (2006), em um trabalho de revisão da literatura sobre as propriedades medicinais do óleo de melaleuca, descreveram os terpenos como hidrocarbonetos aromáticos, que podem ser considerados como polímeros de isopreno, com fórmula C_5H_8 . Vale ressaltar que, por ser um derivado vegetal, é possível verificar variações na composição deste óleo lote-a-lote, havendo, portanto, padronização internacional que define concentrações máximas e mínimas de 14 de seus componentes (CARSON et al., 2006).

Todas estas propriedades observadas *in vitro* para este óleo, destacam sua aplicabilidade para tratamento de infecções cutâneas (CARSON et al., 2002). A atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium acnes* foi comprovada por estudos conduzidos por Raman et al. (1995). De acordo com estes autores, esta atividade é resultado da presença de terpinen-4-ol, oc-terpineol e α -pinene na composição deste óleo. Carson et

al. (2002) também estudaram esta propriedade deste óleo e seus componentes e sugerem que é devida a alterações na membrana citoplasmática dos micro-organismos, entretanto, reforçam que, devido à complexidade da composição deste óleo, é possível que mecanismos diversos atuem concomitantemente promovendo a morte da célula bacteriana, sendo necessários novos estudos. HAMMER et al. (2006) também afirmam a capacidade do óleo de melaleuca em remover a flora cutânea transiente e suprimir a flora residente.

Para aplicação na pele, pode ser utilizado, por exemplo, na forma farmacêutica gel padronizado com 5% de óleo de melaleuca que apresenta atividade antimicrobiana contra bactérias e leveduras, em especial, a *P. acnes*, devido a sua alta concentração de terpenos responsáveis pela ação antimicrobiana (HAMMER, 2015).

Apesar da segurança relatada na literatura para a aplicação tópica do óleo de melaleuca, em altas concentrações, este pode causar irritação da pele, e, em pessoas sensíveis, dermatite de contato alérgica (DE GROOT e SCHMIDT, 2016).

Bassett e colaboradores (1990) realizaram um ensaio *clínico aleatório* simples cego em 124 pacientes para avaliar a eficácia e tolerabilidade do gel de óleo de melaleuca a 5% no tratamento de acne moderada em comparação com a loção de peróxido de benzoíla a 5%.

Estes autores demonstraram que 5% de óleo de melaleuca e 5% de peróxido de benzoíla melhoram as lesões de acne, diminuindo os elementos inflamatórios e não inflamatórios (comedões abertos e fechados). O início do efeito no caso de óleo de melaleuca foi mais lento. Contudo, dentre os resultados relevantes, pode-se citar que foram observados menos efeitos secundários em indivíduos tratados com óleo de melaleuca.

As lesões melhoraram significativamente após três meses de tratamento com ambas as preparações sem diferenças entre as duas terapias.

Outro ensaio clínico duplo cego foi realizado em 60 pacientes (faixa etária: 15 a 25 anos) com acne vulgar de leve a moderada. Foram acompanhados a

cada 15 dias por um total de 45 dias (ENSHAIEH, 2007). As respostas ao tratamento foram avaliadas por contagem total de lesões e pontuações no índice de gravidade da acne. Observou-se uma diferença significativa entre o gel contendo óleo de melaleuca e o placebo nos resultados.

O gel contendo o óleo de melaleuca provou ser 3,55 vezes e 5,75 vezes mais eficaz do que o placebo na redução do número de lesões e no índice de gravidade, respectivamente.

É interessante destacar os relatos do efeito supressor de citocinas anti-inflamatórias promovidas pelo óleo de melaleuca (NOGUEIRA et al., 2014). Sendo assim, pode-se inferir também que, talvez a melhoria dos quadros de acne seja devida à combinação do efeito antimicrobiano significativo e à supressão de mediadores inflamatórios (atividade anti-inflamatória).

MALHI et al. (2017) também realizaram estudos clínicos com 14 voluntários por 12 semanas com gel e produto de limpeza da face contendo óleo de melaleuca. Através de contagem das lesões, foi verificada melhoria estatisticamente significativa, além de ausência de eventos adversos graves. Eventos como descamação e ressecamento da pele foram observados, contudo, resolvidos espontaneamente.

YOO et al. (2003) avaliaram a eficácia antiacnéica de creme contendo 0,1% de óleo de melaleuca associado à 0,01% do extrato de *Ramulus mori*. Foi verificada melhoria no quadro acnéico dos pacientes, principalmente no caso de lesões inflamatórias.

Outra informação que corrobora com as recém-apresentadas é o fato de que o óleo de melaleuca também apresentou resultados promissores quando avaliado no tratamento de outras desordens cutâneas em que há envolvimento de microorganismos. SATCHELL et al. (2002) estudou a eficácia da utilização de um shampoo contendo 5% de óleo de melaleuca para amenização de quadros de caspa, em que há envolvimento do micro-organismo *Pityrosporum ovale*. Verificaram 41% de melhora do quadro dos indivíduos tratados em comparação

a 11% dos voluntários tratados com o placebo, sem relatos de efeitos adversos.

Também foi verificado incremento da atividade do antifúngico fluconazol, quando realizado tratamento associado ao óleo de melaleuca. MERTAS et al. (2015) avaliaram cepas de *C. albicans* resistentes ao fluconazol, mas quando previamente ao uso deste antifúngico foi empregado o óleo vegetal, a sensibilidade dos micro-organismos foi aumentada.

CONCLUSÃO

A acne é uma disfunção cutânea que pode ocorrer em qualquer idade, apesar de mais frequente na puberdade, podendo ser classificada em diferentes graus. É de grande importância clínica, uma vez que afeta a autoestima dos indivíduos portadores, além de poder gerar, como resultado, cicatrizes que o acompanharão por toda a vida.

As espécies do gênero *Melaleuca* possuem amplo uso, dentre elas, destaca-se neste trabalho a espécie *Melaleuca alternifolia*, a principal avaliada em tratamento contra acne.

O óleo de melaleuca é uma alternativa viável, diversas vezes estudado por suas características antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória, entre outras. O gel com óleo de melaleuca é uma opção antiacnéica de baixo custo, eficaz e seguro.

Seu efeito pode ser comparado a outras substâncias de uso mais frequente, como peróxido de benzoíla, mas que gera efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

BACCOLI B.C., REIS D.A., SCIANI M.D., CARVALHO A.A. Os benefícios do óleo de melaleuca na acne grau II e III: uma revisão de literatura. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v.13, n.1, p.536-547, 2015.

BALDASSIN, G.; AZEVEDO, I.A.; SILVA, J.R.B.V.; XAVIER, J.C.; DE BRITO, J.M.; SPADINI, M.M. Estudo retrospectivo sobre a prevalência do uso de contraceptivos orais e de

medicamentos convencionais no tratamento da acne inflamatória. **Revista Científica UMC**, v. 2, n. 2, p.1-12, 2017.

BASSETT, I.B.; PANNOWITZ, D.L.; BARNETSON, R.S. A comparative study of tea tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. **Med. J. Aust.**, v.153, p.455-458, 1990.

BRASIL, s/d. Isotretinoína. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.pNuTransacao=9671582015&pIdAnexo=2930846. Acesso em fevereiro de 2018.

CALCABRINI, A.; STRINGARO, A.; TOCCACIELI, L.; MESCHINI, S.; MARRA, M.; COLONE, M.; ARANCIA, G.; MOLINARI, A.; SALVATORE, G.; MONDELLO, F. Terpinen-4-ol, The Main Component of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil Inhibits the *In Vitro* Growth of Human Melanoma Cells. **The Journal of Investigative Dermatology**, v.122, n. 2, p. 349-360, 2004.

CARSON, C.F.; MEE, B.J.; RILEY, T.V. Mechanism of Action of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil on *Staphylococcus aureus* Determined by Time-Kill, Lysis, Leakage, and Salt Tolerance Assays and Electron Microscopy. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.46,, n.6, p.1914-1920, 2002.

CARSON, C.F.; HAMMER, K.A.; RILEY, T.V. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.19, n.1, p.50-62, 2006.

CUNLIFFE, W.J. The sebaceous gland and acne-40 years on. **Dermatology**, v.196, n.1, p.9-15, 1998.
DE GROOT, A. C.; SCHMIDT, E. Tea tree oil: contact allergy and chemical composition. **Contact Dermatitis**, v.75, p.129-143, 2016.

ENSHAIEH, S.; JOOYA, A.; SIDAT, A.H.; IRAJI, F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in

mild to moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind placebo-controlled study. **Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.**, v.73, p.22-5, 2007.

FIGUEIREDO, A.; MASSA, A.; PICOTO, A.; SOARES, A.P.; BASTOS, A.S.; LOPES, C.; RESENDE, C.; REBELO, C.; BRANDÃO, F.M.; PINTO, G.M.; OLIVEIRA, H.S.; SELORES, M.; GONÇALO, M.; BELLO, R.T. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. **Revista Portuguesa Clínica Geral**, v.27, p.59-65, 2011.

HAMMER, K.A.; CARSON, C.F.; RILEY, T.V. Susceptibility of transient and commensal skin flora to the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). **American Journal of Infection Control**, v.24, n.3, p.186-189, 1996.

KOH, K.J., PEARCE, A.L., MARSHMAN, G., FINLAY-JONES, J.J. AND HART, P.H. Tea tree oil reduces histamine-induced skin inflammation. **British Journal of Dermatology**, v.147, p.1212-1217, 2002.

KOLBE, A.C.; DA SILVA, F.L. Uso da isotretinoína no tratamento da acne e sua relação com a halitose. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, v. 16, n.1, p.101-105, 2017.

LAM, N.; LONG, X.; GRIFFIN, R.; CHEN, M.; DOERY, J. Can the tea tree oil (Australian native plant: *Melaleuca alternifolia* Cheel) be an alternative treatment for human demodicosis on skin? **Parasitology, online**, p.1-11, 2018.

LEYDEN, J.J. New understandings of the pathogenesis of acne. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.32, n.5 pt 3, p.S15-S25, 1995.

MALHI, H.K.; TU, J.; RILEY, T.V.; KUMARASINGHE, S.P.; HAMMER, K.A. Tea tree oil gel for mild to moderate acne; a 12 week

uncontrolled, open-label phase II pilot study. **Australas. J. Dermatol.**, v.58, p.205-210, 2017.

MERTAS, A.; GARBUSIŃSKA, 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**, v.2015, Article ID 590470, 2015.

MONTEIRO, E. O. Acne e fotoproteção. **Revista Brasileira de Medicina**, v.66, 2009.

NASRI, H.; BAHMANI, M.; SHAHINFARD, N.; MORADI NAFCHI, A.; SABERIANPOUR, S.; RAFIEIAN KOPAEI, M. Medicinal Plants for the Treatment of Acne Vulgaris: A Review of Recent Evidences. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v.8, n.11, e25580, 2015.

NOGUEIRA, M.N.M.; AQUINO, S.G.; ROSSA JUNIOR, C.; SPOLIDORIO, D.M.P. Terpinen-4-ol and alpha-terpineol (tea tree oil components) inhibit the production of IL-1 β , IL-6 and IL-10 on human macrophages. **Inflamm. Res.**, v.63, p.769, 2014.

DE OLIVEIRA, M. DE; SCHNEIDER, M.; DA ROSA, M.; DA SILVA, C. DA; MORAES, M.; SCHNEIDER, R.; KIST, L. Extração e caracterização do óleo essencial de melaleuca e desenvolvimento de uma formulação semi-sólida de uso tópico. **Revista Jovens Pesquisadores**, v.5, n.1, 2015.

PAZYAR, N., YAGHOUBI, R., BAGHERANI, N. AND KAZEROUNI, A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. **Int. J. Dermatol.**, v52, p.784-790, 2013.

PEREIRA, C.S.; BELO, R. S. A.; KHOURI, S.; CARDOSO, M. A. G. Desenvolvimento de uma formulação farmacêutica utilizando óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*. XIII INIC, IX EPG E III

INIC JR. UNIVAP, outubro/2009.

RAMAN, A., WEIR, U.; BLOOMFIELD, S.F. Antimicrobial effects of tea-tree oil and its major components on *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. **Letters in Applied Microbiology**, v.21, p.242-245, 1995.

RODRIGUES NETO, E. M.; BARROS, K. B. N. T.; GIRAO JUNIOR, J.; LOBO, P. L. D. ; FONTELES, M. M. F. . Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica. **Boletim Informativo Geum**, v.6, p.59-66, 2015.

SATCHELL, A.C.; SAURAJEN, A.; BELL, C.; BARNETSON, R. Treatment of dandruff with 5% tea tree oil shampoo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.47, n.6, p.852 - 855, 2002.

YADAV, E.; KUMAR, S.; MAHANT, S.; KHATKAR, S.; RAO, R. Tea tree oil: a promising essential oil. **Journal of Essential Oil Research**, v.29, n.3, 2017.

YOO, J.Y.; PARK, S.H.; HWANG, I.A.; JO, S.J.; HUH, C.H.; YOUN, S.W.; PARK, K.C. A Clinical Study on the Effect of a Cream Containing *Ramulus Mori* Extract and Tea Tree Oil on Acne Vulgaris and Aerobic Skin Flora. **Korean J. Dermatol.**, v.41, n.9, p.1136-1141, 2003.