

ASSOCIAÇÃO TERAPÊUTICA DA MELALEUCA ALTERNIFOLIA EM TRATAMENTO DE INFECÇÕES CUTÂNEAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Amanda Moreira Rozário Salustiano¹, Tayara França Azevedo², Thaynara Ramos Lemos³, Hemily Andrade Lopes⁴

- 1- Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina – Multivix São Mateus;
- 2- Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina – Multivix São Mateus;
- 3- Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina – Multivix São Mateus;
- 4- Biomédica Especialista em Microbiologia e PICS – Docente Multivix – São Mateus.

RESUMO

Atualmente, estudos realizados sobre a atividade do óleo essencial *Melaleuca alternifolia*, planta pertencente à família *Myrtaceae*, tem sido bastante difundido, principalmente no meio científico e industrial, tendo em vista sua comprovada eficácia como agentes antimicrobianos e anti-inflamatórios, quando associadas a tratamentos médicos convencionais de infecções de pele. O presente trabalho teve por objetivo realizar um levantamento bibliográfico, acerca das propriedades terapêuticas do óleo essencial *Melaleuca alternifolia*, associadas ao tratamento de infecções cutâneas. A metodologia trata-se de abordagem qualitativa, de natureza descritiva e caráter exploratório, desenvolvida por meio de uma revisão de literatura, do tipo sistemática integrativa, baseada em artigos científicos consultados nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (LILACS), o PubMed e no site virtual do Brazilian Journals (BJD e BJB). Acerca de 80% dos artigos estudados obtiveram boa experiência sobre o tema resultando em eficácia, potencial comprovado e importante resultados para o tema analisado. Portanto, óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* vem sendo utilizado como nova alternativa de tratamento, no combate dos principais microorganismos resistentes encontrados em infecções cutâneas.

Palavras-Chave: Óleo Essencial. *Melaleuca alternifolia*. Infecção De Pele. Infecção Cutânea.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente tem se destacado, principalmente no meio científico e industrial, os estudos acerca das propriedades terapêuticas do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, quando associadas a tratamentos médicos. Pertencente à família *Myrtaceae*, a planta *Melaleuca alternifolia* pode ser localizada em toda a América do Sul, Austrália e oeste da Índia, sendo descrita como uma espécie de cerrado, tem sido bastante utilizada no mercado agrícola, de alimentos, na medicina e afins, além de outros ramos industriais (DE FARIAS, et al. 2022).

Ademais, as substâncias aromáticas são obtidas por meio de materiais vegetais, como os óleos essenciais que, em sua composição estão presentes terpenos e fenólicos, muito utilizados para o uso medicinal e comercial em variados produtos higiênicos e drogarias para o combate das bactérias. Sua característica físico-química é de um material líquido límpido que apresenta odor distinto, rico em monoterpenos, sendo que, dentre seus mais de 100 componentes, o mais abundante é o terpinen-4-ol, que compõe aproximadamente 40% do óleo. É perceptível analisar que o óleo essencial *Melaleuca alternifolia* permite ação benéfica contra diversas doenças, sendo elas acnes superficiais, candidíase oral, entre outras (REBELO; COUTO, 2021).

Neste sentido, estudos conduzidos com o óleo essencial de plantas naturais estão sendo indicados como agentes antimicrobianos, ou seja, a árvore do chá (*Tea tree*) também conhecida como *Melaleuca alternifolia* foi investigada como um agente antimicrobiano alternativo mesmo não havendo informações exclusivas quanto as suas atividades antioxidantes (ZHANG et al. 2016). Lesões que ocorrem na pele podem ser de variadas formas, sendo elas, ferida operatória, queimadura, abrasão ou processo patológico. Esse agravo na epiderme favorece o crescimento de microrganismos externos, sendo os principais *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* que provocam o surgimento de doenças contagiosas (PROENÇA, 2020). Desta forma, estudos clínicos realizados em seres humanos, na década de 90, descobriu-se um potencial antimicrobiano de 11 a 13 vezes mais eficientes que os ácidos carbólicos (fenol) não danificando a pele, visto que, este óleo essencial possui propriedades úteis devido ao seu poder bactericida, antisséptico, anti-infeccioso, antiviral, parasiticida,

dentre outras ações, como por exemplo uma ação de inibir fortemente o crescimento de bactérias em concentrações mais elevadas (RONCHI; ROSSETTI; FALDONI, 2018).

Outrossim, vale salientar que devido à limitação de algumas terapias convencionais, há um notável crescimento de terapias alternativas menos evasivas, como a aromaterapia, associadas a tratamentos das doenças, agregando mais na medicina quando se trata de agentes antimicrobianos e anti-inflamatórios (HAMMER; CARSON; RILEY, 2008). O presente artigo tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico, tanto em literatura nacional quanto mundial, acerca das propriedades terapêuticas do óleo essencial *Melaleuca alternifolia* associadas ao tratamento de infecções cutâneas, além de entender como sua utilização está diretamente relacionada ao bem-estar do paciente em tratamento, bem como analisar os efeitos de aplicação, de forma tópica diretamente na lesão, nas principais doenças e infecções de pele.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONHECENDO OS ÓLEOS ESSENCIAIS E A AROMATERAPIA

Desde a década de 1980 a saúde brasileira tem se beneficiado da medicina integrativa. Com isso, as Práticas Integrativas e Complementares (PICs) são utilizadas na Atenção Primária à Saúde proporcionando prevenção e tratamentos de diversas patologias, associando à medicina tradicional (HEREDIAVIEIRA, 2020). Aromaterapia é um uso terapêutico do aroma natural das plantas através dos óleos essenciais (OEs) promovendo a arte da ciência com o bem-estar do corpo, das emoções e da mente (BRITO et al., 2013).

O uso da aromaterapia sendo uma PIC, é abordada com a utilização de óleos essenciais extraídas pelas plantas medicinais, sendo usada de forma tópica, inalação, e recentemente aplicada de forma ingestão oral por alguns países, com a orientação de um profissional da saúde. Os óleos essenciais são um tipo de material que tem propriedades químicas complexas, ou seja, são voláteis e com aromas de características únicas para cada espécie. Seu efeito está associado as membranas

mucosas do trato respiratório que envolvem o sistema límbico (HEREDIAVIEIRA, 2020).

São produzidos principalmente pelas famílias *Umbeliferaceae*, *Labiataeae*, *Lauraceae*, *Myrtaceae*, entre outras, resultando das plantas aromáticas através do seu metabolismo secundário (BRITO et al., 2013). Sua extração é pelo processo de destilação ou prensagem e dissolvidas por diversas concentrações, sendo julgadas pela intensidade do uso, empregando sua finalidade para melhorar o bem-estar físico e mental relacionado ao equilíbrio das emoções (DE MELO FILHO, 2020).

Segundo PAGANINI et al. (2014), quando se trata de terminologia, a aromaterapia tem um significado de aroma onde significa “cheiro” e a terapia “cura”. Esse termo foi bastante repercussivo em 1964, onde, o químico René Maurice Gatefossé, fez um experimento, no qual, queimou sua mão de propósito e usou os óleos essenciais como tratamento percebendo uma eficácia da cicatrização proeminente através do óleo essencial escolhido.

De acordo com o autor RHIND (2019, p. 13):

A pele é o principal órgão do corpo vinculado ao sistema neurossensorial por sua origem embrionária. Absorve os óleos essenciais por meio da suacamada lipídica, através das glândulas sebáceas e folículos pilosos, possibilitando a ação terapêutica dos óleos essenciais. É a segunda via mais importante a ser eleita na aromaterapia, no entanto, a maioria dos óleos essenciais precisam ser diluídos em óleos vegetais para facilitar a absorção e proteger a pele de eventuais irritações. A absorção sanguínea ocorre mais rapidamente que a via oral e atravessa a barreira hematoencefálica.

Com o uso dos óleos essenciais e sua absorção, o sistema do corpo humano e órgãos que estão em desequilíbrio, se alinham por um equilíbrio corpo e mente, desencadeando funções antissépticas. A aromaterapia é uma técnica utilizando os óleos essenciais para a realização do paciente em uso. Suas técnicas em processos terapêuticos tendo como junção do toque, a comunicação e a interação, fazem os fatores importantes para a qualidade de vida do paciente na terapia envolvendo com o cuidado da saúde e o sentido das indicações para elas mesmas (DE MELO FILHO, 2020).

2.2 PROPRIEDADES QUÍMICAS E TERAPÊUTICAS DA *MELALEUCA ALTERNIFÓLIA*

A *Melaleuca alternifolia* representa o gênero *Melaleuca* (*Myrtaceae*), é a espécie mais importante dentre as demais 230 espécies já identificadas (SHARRIFIRAD et al, 2017). O *Tea tree Oil* (TTO) dispõe de propriedades terapêuticas, sendo

utilizada para o tratamento antibacteriano, anti-infeccioso, anti-inflamatório, fungicida, balsâmico, antisséptico. Os óleos essenciais possuem concentrados voláteis em sua composição, constituintes extraídos de plantas aromáticas e medicinais. (DE GROOT;ESCHMIDT, 2016).

De acordo com De Oliveira et al. (2015), as folhas de *Melaleuca alternifolia* são fragmentadas e submetidas à extração por arraste a vapor. Após extração, os óleos obtidos são secos com sulfato de sódio (Na_2SO_4) anidro para remover qualquer traço de umidade. Sendo analisada por cromatografia para identificação de compostos químicos.

A permeabilidade do TTO na pele é bem pequena, cerca de 2% na sua forma pura e 4% em solução. Característica está conferida a maioria dos componentes químicos do óleo essencial, que possuem poder de penetração baixo. No entanto, o terpinem-4-ol e o alfa-terpineol possuem uma boa capacidade de permear nos tecidos da pele (NOGUEIRA, 2013).

Quimicamente o óleo essencial da *Melaleuca alternifolia* é composto sobretudo por hidrocarbonetos terpênicos, como monoterpenos, sesquiterpenos, 1,8-cineol e terpinem-4-ol (DE ANDREDE CSF et al., 2018). De acordo com as pesquisas de Sichieri FCP et al. (2019) o terpinem-4-ol representa cerca de 40% da constituição do óleo essencial *Tea tree* atribuindo a ação antimicrobiana principalmente da cepa *Staphylococcus aureus* presente na maioria das infecções de pele.

No estudo de Patrícia da Silva Abreu (2021, p. 48), relata que:

A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais é concedida pelos compostos que se encontram em maior quantidade, sendo exemplo disso os monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóis. Estes constituintes, quando em contato com os microrganismos, vão interagir com as suas membranas biológicas através de diversos mecanismos, causando desequilíbrios ao nível das membranas celulares e fazendo com que estas percam constituintes fundamentais à sua sobrevivência.

Têm surgido como uma escolha para o tratamento antibacteriano pelo fato de possuírem um amplo aspecto contra variedades de bactérias tanto gram negativas quanto gram positivas. São substâncias lipofílicas capazes de atravessar a parede e membrana celular das bactérias, acumulando-se e ocasionando a sua desestabilização, fazendo com que percam vários constituintes importantes, como proteínas, açúcares e eletrólitos, inibindo seu mecanismo (ABREU, 2021).

Nos estudos de Nogueira, (2013) os efeitos anti-inflamatórios do TTO, está relacionado com a diminuição de citocinas inflamatórias e de superóxido. O óleo

essencial age através dos linfócitos e monócitos afetando a secreção de citocinas, ou seja, na diminuição de interleucina 2 (IL-2) e no aumento de interleucina 4 (IL-4) e de IL-10, que são concomitantemente citocinas pró e anti-inflamatórias.

2.3 AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES CUTÂNEAS

A avaliação terapêutica se adentra na prática integrativa complementar (PIC) como uma evidência de processos de avaliações, descobertas e aplicações científicas para comprovação de implemento na aplicação do cuidado em saúde contribuindo na melhoria da qualidade de vida como assistência. Seu termo iniciou na medicina e vem sendo um novo paradigma de práticas médicas e decisões clínicas por conta de pesquisas que vem sendo consideradas e promovidas independente de opiniões profissionais devido os resultados (SILVA, 2019).

Segundo o autor Dantas et al. (2011, p. 22):

O tratamento de feridas crônicas é duradouro e complexo, requer conhecimentos específicos, habilidade técnica, criação de protocolos, articulados com os níveis de complexidade de assistência no Sistema Único de Saúde, com a participação ativa dos portadores e familiares, esses elementos são importantes para o incentivo e aderência do tratamento.

No serviço de saúde se justifica o crescimento desta prática, em alguns estudos, pelo baixo custo do tratamento e pela efetividade do tratamento convencional medicinal. Os efeitos colaterais também são baixos com o constante uso dos produtos naturais e suas práticas terapêuticas, tendo como objetivo conservar a integridade do organismo (PALAMIN, 2018).

Os pacientes ao aderir as formas terapêuticas naturais em seus tratamentos, incluem opções complementares e/ou alternativas para atender suas necessidades pessoais. Em países desenvolvidos o interesse vem crescendo por métodos, onde, a redução da dor e melhoramento da função natural através da medicina ayurvédica, a base de plantas, entre outros. Devido as condições patológicas do paciente em tratamento, a medicina alopática também contribui tradicionalmente fornecer esquemas terapêuticos. Já a medicina integrativa é frequente para prevenir e cuidar das sequelas associadas a lesões e doenças (FICKE et al. 2018).

3. METODOLOGIA E MÉTODO DA PESQUISA

Trata-se de um trabalho de abordagem qualitativa, de natureza descritiva e caráter exploratório, desenvolvido por meio de uma revisão de literatura para pesquisa

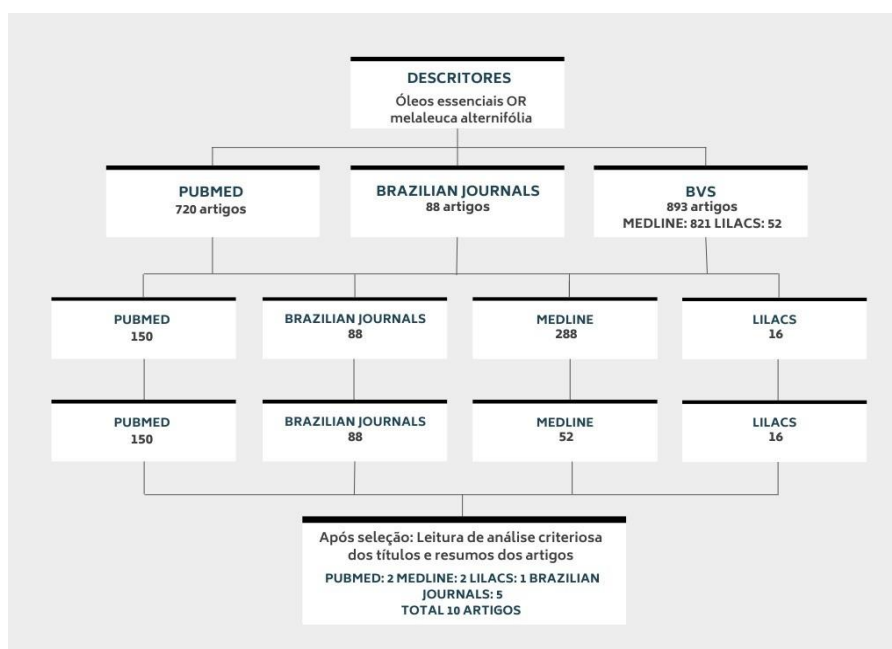
bibliográfica do tipo sistemática integrativa. Neste sentido, a revisão de literatura tem por objetivos adequar aprendizados em determinadas áreas do conhecimento; identificar e facilitar suas seleções dos métodos e técnicas aplicadas pelo pesquisador e demonstrar dados para o trabalho, desde a introdução à discussão do trabalho científico (PIZZANI et a. 2012).

O autor Pizzani et al. (2012, p. 54) ainda relata que:

Entende-se por pesquisa bibliográfica a revisão da literatura sobre as principais teorias que norteiam o trabalho científico. Essa revisão é o que chamamos de levantamento bibliográfico ou revisão bibliográfica, a qual pode ser realizada em livros, periódicos, artigo de jornais, sites da Internet entre outras fontes.

Para elaboração e execução da pesquisa, foram utilizados dados qualitativos, de forma a identificar métodos e aplicações na literatura científica que tenham por objetivo o estudo da utilização do óleo essencial *Melaleuca alternifolia* no tratamento de infecções de pele. Logo após, foi realizado um levantamento bibliográfico em plataformas eletrônicas informando as seguintes palavras-chaves: óleos essenciais e *Melaleuca alternifolia*, como operador booleano o “AND” e o “OR”, tendo como bases de dados utilizados por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) tendo como levantamento de critério de inclusão principal a Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde (LILACS) e o PubMed e no site virtual do Brazilian Journals (BJD e BJB). Neste estudo foram incorporados como descritores indexados do banco do Decs, definindo as palavras-chaves demonstrado pela imagem 1 abaixo.

Imagem 1 – Seleção de artigos e o método de inclusão e exclusão.



Fonte: Produzido pelo autor, 2022.

Após análise criteriosa dos títulos e resumos dos artigos encontrados, foram selecionados como critério de inclusão os que contemplavam a temática dessa pesquisa, a avaliação terapêutica do óleo essencial *Melaleuca alternifolia* para o auxílio no tratamento de infecções de pele, publicados em português espanhol e em inglês, textos completos gratuitos, tipo de estudo selecionados, entre os anos de 2017 e 2022, e critério de exclusão os que não se adequavam ao objetivo principal do estudo, que não respondiam as questões norteadoras e descritores escolhidos, artigos que não estejam entre o período solicitado pela pesquisa.

De acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, “considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos” os “Projetos de pesquisa envolvendo seres humanos deverão atender a esta Resolução”. Sendo assim, por se tratar de uma revisão bibliográfica envolvendo dados de domínio público, onde não há identificação dos participantes, não se faz necessária a apreciação bem como a aprovação do Comitê de Ética do Sistema CEP-CONEP.

Por fim, preparado os dados coletados e ideias para elaboração da discussão dos resultados, foi aplicada uma revisão sistemática dos artigos selecionados conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Explicativo das etapas mencionadas na metodologia para a revisão bibliográfica.

ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4
Elaboração do problema de pesquisa	Organização das ideias para levantamento bibliográfico e pesquisa dos descritores juntamente	Aplicação dos filtros para seleção de inclusão, exclusão e separação dos artigos	Preparo dos artigos escolhidos através de análises criteriosas para criação da revisão de literatura e discussão sistemática.

Fonte: Produzido pelo autor, 2022.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As seleções dos estudos foram extraídas pelos descritores citados no método da pesquisa, revisados e verificado quanto à integridade e precisão de cada matéria escolhida para a pesquisa. A tabela 2 mostra a inclusão dos 10 artigos para avaliação metodológica quanto aos seus critérios e qualidade dos estudos através da seleção dos artigos pela revisão bibliográfica.

A presente análise baseia-se quanto as verificações dos dados usados como estudo de classificação as seguintes características: autor, ano de publicação, título do material, tipo de estudo, intervenção/tratamento, quantidade de base de dados estudados, objetivo e resultado do tratamento pesquisado, apresentado em tabela através de uma síntese qualitativa.

Devido a condição das bactérias através do uso medical e comercial nos produtos de higiene e drogarias, os óleos essenciais vêm sendo estudados para esse ramo devido apresentar em suas composições terpenos e fenólicos, ou seja, seu material vegetal contém suas substâncias oleosas aromáticas que podem ter propriedades antibactericidas e anti-inflamatórias em estudos do óleo *Melaleuca alternifolia*.

Tabela 2 - Classificação das referências incluídas na revisão literária, segundo as bases de dados.

Referência				
x	Autor/Ano	Tema	Tipo de estudo	Objetivo
A ¹	Mazzarello et al./2018	Tratamento da acne com uma combinação de própolis, óleo de melaleuca e Aloe vera comparados ao creme de eritromicina: dois duplo-cegos investigações.	Estudo de caso clínico	Avaliar a eficácia anti-acne de um novo creme à base de três extratos naturais, comparando-o ao creme de eritromicina e placebo.
A ²	Silva et al./2019	Atividades terapêuticas do óleo essencial de melaleuca (melaleuca alternifolia) Uma revisão de literatura	Uma revisão de literatura	O uso e a importância do óleo essencial de Melaleuca alternifolia no tratamento de doenças.
A ³	Navel et al./2019	Eficácia dos tratamentos para blefarite Demodex: Uma revisão sistemática e meta-análise.	Revisão sistemática e metanálise	Computar uma revisão sistemática e metanálise para comparar toda a eficácia dos tratamentos de blefarite Demodex. Mais especificamente, buscamos avaliar a eficiência comparativa de e tratamentos sistêmicos e avaliar parâmetros de influência em eficácia terapêutica.
A ⁴	Silva; Santos; Siqueira /2020	Ação antimicrobiana e toxicidade do óleo essencial de melaleuca (Melaleuca alternifolia) e da alicina, sua utilização em formas farmacêuticas e possível associação para o tratamento de infecções dérmicas	Descritivo e de caráter exploratório	Reunir dados a respeito da atividade antimicrobiana e toxicidade do óleo essencial de melaleuca e da alicina, a fim de levar a frente à ideia de uso desses no combate a infecções dérmicas, e possível desenvolvimento futuro de formulações com suas associações.
A ⁵	Ossa-Tabares; Llanos; García /2020	Avaliação das características físico-químicas e a atividade antimicrobiana do óleo da árvore do chá contra Cutibacterium acnes	Estudo Experimental	Avaliar a composição, características e efeito antimicrobiano a 2% v/v, e sua concentração inibitória mínima (CIM) contra Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes).
A ⁶	Di Martile et al./2021	Efeito antitumoral de Melaleuca alternifolia essencial óleo e seu principal componente terpinen-4-ol em combinação com terapia alvo em melanoma modelos	Revisão bibliográfica	Análise mais aprofundada de OEs como novos agentes anticancerígenos e apóia a justificativa para seu uso para melhorar a resposta da terapia alvo em melanoma.
A ⁷	Abers et al./2021	Atividade antimicrobiana de	Estudo Experimental	Investigar as propriedades antimicrobianas das substâncias voláteis

		substâncias voláteis de óleos essenciais		presentes em diversos óleos essenciais.
A ⁸	Spironello et al./2022	Os benefícios do óleo essencial de melaleuca para o tratamento da acne	Pesquisas bibliográficas	Mostrar a eficácia do óleo de melaleuca no tratamento estético da acne.
A ⁹	Farias et al./2022	Propriedade terapêutica do óleo essencial da Melaleuca alternifolia aplicado ao tratamento de lesão	Revisão integrativa	Analisar a propriedade terapêutica que possui o óleo essencial da <i>melaleuca alternifolia</i> aplicado ao tratamento de lesão de acordo com a literatura.
A ¹⁰	Dos Santos et al./2022	A utilização de óleos essenciais extraídos de Melaleuca alternifolia na podologia para tratamento de onicomicoses: uma revisão	Revisão bibliográfica	Descrever por meio de uma revisão de literatura a importância do óleo essencial obtido da espécie de Melaleuca alternifolia no tratamento podológico de onicomicoses.

Fonte: Produzido pelo autor, 2022.

Ao analisar os dados do autor Mazzarello et al. (2018) correspondente ao A¹, teve como objetivo avaliar a eficácia de produtos naturais para a substituição de antibióticos sintéticos que estão cada vez mais susceptíveis a resistência terapêutica. Foram utilizados três extratos naturais (própolis, Melaleuca alternifolia e Aloe vera) no tratamento de acne leve a moderada, comparando com o creme à base e eritromicina a 3%. Foram envolvidos 60 pacientes de ambos os sexos, onde, todos em uma faixa etária de 14 a 34 anos, apresentando sinais de acne vulgar facial de leve a moderada sendo quantificadas por número máximo de comedões conhecidos como cravos, como também a quantidade de pápulas e pústulas menores que 20 e 50, a ausência de nódulos, cistos e discreta presença de cicatriz é resposta ao tratamento tópico da eritromicina e aplicações anteriores, neste estudo foi relatado que não foi feito nenhum uso de tratamento tópico sistêmico nos últimos três meses anteriores ao experimento. Os voluntários foram divididos em três grupos de 20 pessoas:

- a) GRUPO A - Tratamento com creme contendo 20% de extrato de própolis, 3% de óleo *Tea tree* e 10% de suco de *Aloe vera* como ingredientes ativos;
- b) GRUPO B: Tratamento com creme eritromicina a 3%;
- c) GRUPO C (Controle): Utilizou-se como veículo de controle do experimento creme sem nenhum ingrediente ativo (Placebo).

De acordo com a pesquisa os voluntários foram recomendados a utilizar os produtos pelo menos duas vezes no dia (manhã e noite) em um total de 30 dias. Como resultado obteve-se uma resposta mais bem relacionada a diminuição de lesões populares e cicatrizes após 15 e 30 dias com o uso de PTAC (Própolis, *Tea tree* e *Aloe vera*). Conclui-se que a utilização de PTAC foi mais eficaz na redução de cicatrizes de eritemas do que ERC (Creme de eritromicina).

O autor Silva et al. (2019), o A², teve como objetivo realizar uma breve revisão literária acerca das principais aplicações terapêuticas do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* e estimular novos estudos sobre sua empregabilidade no tratamento de doenças, além de ser um potente aliado no combate a microrganismos resistentes a medicamentos convencionais, como fungos e bactérias. Nos levantamentos apresentados, destacaram que a atividade biológica do TTO é atribuída principalmente ao terpineno-4-ol, que é o principal componente do óleo, responsável, também, por suas propriedades medicinais, como bactericida, expectorante, fungicida, anti-infeccioso, balsâmico, anti-inflamatório, antisséptico, antiviral, inseticida, imunestimulante e diaforético.

Neste sentido, foi comprovada sua eficácia no tratamento ao combate a microrganismos como fungos (espécies do gênero *Candida*, como *Candida albicans*), bactérias (*Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila* e *Staphylococcus aureus*), protozoários (*Leishmania majorou*, *Trypanosoma brucei*, *Acanthamoeba castellanii neff*) e outros causadores de doenças graves em humanos, além de infecções de pele, como herpes simplex e verrugas, e ainda, de ser um excelente cicatrizante, principalmente em lesões de difícil cicatrização como as que ocorrem em pacientes diabéticos. Alguns estudos comprovam também sua ação contra protozoários. Por fim, foi possível concluir que o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, ainda tem muito a nos oferecer no que se refere a tratamentos, e até mesmo prevenção de doenças, o que demanda a necessidade de novos estudos, principalmente do componente terpinen-4-ol.

O estudo de análise do autor Navel et al. (2019), A³, está relacionado a uma revisão sistemática e meta-análise para a eficácia do tratamento contra a blefarite ocasionado por *Demodex folliculorum*, um acaro presente nos folículos pilosos na pele humana. Na meta-análise do artigo, todas as blefarites por *Demodex folliculorum*

incluídas em estudos individuais mostraram-se resistentes a tratamentos de primeira linha, então esperava-se que a higiene das pálpebras e antibióticos locais seriam ineficazes. Os efeitos colaterais são mais comuns em tratamentos locais. No uso da *Tea tree* os efeitos colaterais se apresentaram raras e benignas, como irritações nos olhos, vermelhidão nas pálpebras, eczema cutâneo, comichão ou sensação de ardência, sem a presença de reações sistêmicas. Utilizou-se como forma de pesquisa e análise no tratamento antiparasitário local de primeira linha, a associação de *Tea tree*, terpine-4-ol ou gel de pilocarpina com higiene habitual das pálpebras uma a duas vezes ao dia durante 1 a 3 meses.

Nenhum tratamento relacionado a *Melaleuca alternifolia* estão disponíveis para médicos com autorização de comercialização para tratar blefarite, sendo importante a busca de dados para uma avaliação da sua eficácia terapêutica considerando suas moléculas para a associação da prática clínica. Todos os estudos utilizaram o exame parasitológico convencional para provar a infestação de *Demodex folliculorum*. Um total de 13 tratamentos diferentes foram usados neste artigo: 6 estudos usaram 50% *Tea tree*, 4 usaram 5% *Tea tree* em seu protocolo de tratamento, 3 usaram colírio terpinem-4-ol. No total, 4 estudos usaram tratamentos sistêmicos e 16 estudos usaram tratamentos locais, com um estudo usando tratamentos sistêmicos e locais. Concluiu-se que *Tea tree*, terpinem-4-ol mostrou-se eficaz para a elaboração de novos colírios como tratamento local de primeira linha a blefarite por *Demodex folliculorum*.

Segundo os autores Silva; Santos; Siqueira (2020), A⁴, reuniu dados em publicações literárias que comprovavam as propriedades antimicrobianas do óleo essencial da planta *Melaleuca alternifolia* e da alicina, principal metabólito encontrado no extrato do *Allium sativum*, a fim de que instigassem estudos sobre a possível utilização de ambos em farmacoterapias dérmicas. Sabe-se que dentre as inúmeras bactérias que podem afetar o funcionamento da pele, as espécies *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, são comumente relatadas em estudos, principalmente nos casos oriundos de infecções decorrentes à exposição da pele após queimadura, já quando se trata das infecções fúngicas, o gênero *Candida* é o mais recorrente em contaminação.

Para tratar das infecções dérmicas, os tratamentos tópicos, na maioria dos casos, são a melhor opção, pois eles possibilitam a administração de uma alta

concentração do agente antimicrobiano no local afetado, evitando perdas que seriam advindas do metabolismo sistêmico, e reduzindo assim a citotoxicidade sistêmica. Dentre os tratamentos tópicos sintéticos comumente utilizados, destaca-se a sulfadiazina de prata, composta por uma base de creme hidrofílico, que possui efeito antimicrobiano e cicatrizante, indicada principalmente em lesões decorrentes de queimaduras. No que se refere a tratamentos naturais alternativos, que podem ser utilizadas como terapia principal ou complementar no combate as infecções dérmicas, o uso dos óleos essenciais é um forte candidato que vem se destacando nos últimos anos, principalmente os provenientes da planta *Melaleuca Alternifolia*, pois apresenta um amplo espectro de atividades antibacterianas e antifúngicas, já sendo usado de forma empírica, ele vem ganhando espaço através de sua incorporação em cosméticos e formulações manipuladas de uso tópico para tratamento de acne.

Estudos através de teste com disco embebido e ensaio de vapor a eficácia do óleo essencial de melaleuca, avaliaram testes contra bactérias Gram negativas resistentes (*Escherichia coli* resistente à metilina; *Klebsiella pneumoniae* sensível ao carbapenêmico; *K. pneumoniae* resistente a carbapenem; *Pseudomonas aeruginosa*) e Gram positivas [*Staphylococcus aureus* sensível à metilina (MSSA) e resistente à metilina (MRSA)], tendo sido utilizadas várias concentrações (0,25%, 0,5%, 1%, 2% e 3%), e, ao final do experimento, foi possível comprovar o potencial de combate do óleo, visto que, o mesmo conseguiu inibir todos os microrganismos testados, e quando associado aos medicamentos, foi observado um alto nível de sinergismo em concentrações sub-inibitórias, principalmente com a oxacilina contra *S. aureus* resistente à metilina.

Já através de teste de difusão em poço-ágar, foi possível mensurar a concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração bactericida mínima (MBC) do extrato do alho (80, 120 e 160 mg/mL), rico em alicina, no combate a *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhi*, tendo como controle o medicamento ciprofloxacino. Observou-se que na concentração de 80mg/mL apenas *K. pneumoniae* e *S. typhi* não foram inibidas, porém, quando a concentração é elevada para 120 ou 160 mg/mL ocorreu uma inibição significativa em todas as amostras. Com isso, foi possível concluir que os dados encontrados na literatura acerca da utilização do óleo essencial de melaleuca e da alicina, encontrada no extrato do alho, tiveram seu potencial

comprovado, uma vez que conseguiram inibir algumas espécies de microrganismos resistentes, os mesmos também demonstram aumentar a atividade de outros medicamentos contratais patógenos, através de uma interação sinérgica.

Estudando os autores do A⁵, o Ossa-Tabares; Llanos; García (2020), foram avaliados o quimiotipo em três diferentes lotes do óleo de *Melaleuca alternifolia*, sendo testados por cromatografia gasosa, assim como sua atividade antimicrobiana em Concentração Inibitória Mínima-CIM contra *Cutibacterium acnes* por ensaio de difusão em ágar. Em todos os três óleos verificou-se que o terpinem-4-ol foi o principal componente apresentando concentração entre 40,7 a 43,9%. O segundo componente mais encontrado foi o γ -terpineno, com valores entre 20,7 a 22,6%. O componente p-cienol apresentou uma quantidade mínima de 2,3 a 3,0%. Os demais componentes dos óleos foram encontrados em quantidades mínimas, atendendo a faixa estabelecida pela norma técnica ISO 4730 onde estabelece os critérios físicos e químicos que devem ser atendidos por um óleo essencial de *Tea tree* que tenha o quimiotipo ideal. Após três dias de incubação, e os três lotes avaliados, observou-se crescimento nas placas com óleo de melaleuca com a concentração a 0,0625 e 0,125% v/v, houve ausência de crescimento de microorganismo com a concentração inibitória a 0,25-0,5-1 e 2% v/v em nenhuma das três amostras. Desta forma, os testes de concentração inibitória se mostraram eficazes com ausência de crescimento de *Cutibacterium acnes* no controle negativo e crescimento homogêneo do controle de crescimento no meio de cultura e no veículo diluição.

No artigo do autor Di Martile et al. (2021), o A⁶, foram apresentadas evidências sobre o efeito antiproliferativo de um painel de óleos essenciais em melanoma e células de carcinoma pulmonar, sendo mais importante a determinação da capacidade do *TTO* sinergizar com a terapia alvo em modelos de melanoma. Foram selecionados uma triagem inicial de óleos essenciais, onde foi possível identificar como mais eficazes em termos de redução da proliferação/viabilidade de células tumorais, sem afetar a viabilidade dos fibroblastos normais. Observou-se também que a eficácia dos óleos essenciais depende do histótipo do tumor examinado, reduziu proliferação celular de células de melanoma e carcinoma pulmonar em dose-dependente, ao passo que foram ineficazes em células de carcinoma de mama e cólon.

Ademais, ainda sobre o artigo A⁶, identificou-se que em todos os seis óleos selecionados, exceto *Pinus sibirica* (EO20), apenas o TTO (EO05) mostrou eficácia antitumoral em estudos pré-clínicos em modelos de melanoma. Foi relatado que o *TTO* reduz a proliferação celular, causando a perturbação do ciclo celular, induzindo necrose ou apoptose e interferindo na capacidade invasiva/migratória *in vitro* de modelos de melanoma. Além disso, uma formulação tópica de *TTO* retardou o crescimento *in vivo* do melanoma subcutâneo e evidenciou recrutamento de células imunes efetoras na região tratada.

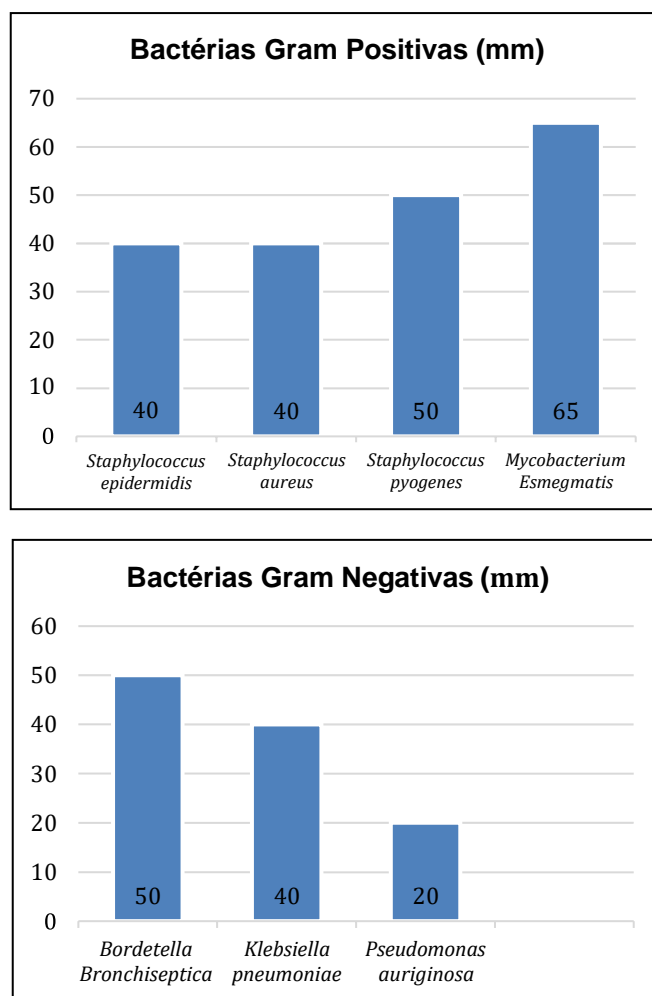
Também foi observado que o autor Abers et al. (2021), A⁷, seu método abordado foi um protocolo de inibição desenvolvido usando placas de petri de ágar com um frasco de vidro central permitindo a evaporação e aerossolização dos potenciais constituintes dos óleos essenciais. No gráfico 1 (abaixo) destaca-se os microrganismos analisados com os resultados apenas utilizando o óleo essencial de *Melaleuca Alternifolia*. O óleo essencial *Melaleuca alternifolia* foi testado contra espécies de bactérias gram positivas, espécies gram negativas e um fungo. As amostras liofilizadas obtidas foram cultivadas em TSA a 37°C e transferidas para uma inclinação TSA fresco em uma base. As atividades antimicrobianas foram divididas em seis grupos com base em seus diâmetros da zona de inibição conforme a tabela 3 apresentada abaixo.

Tabela 3 – Tipos de bactérias e zona de inibição feita para conclusão de resultados encontrado no artigo do autor ABERS et al. (2021).

BACTÉRIAS GRAM POSITIVAS	BACTÉRIAS GRAM NEGATIVAS	FUNGOS
<i>S. epidemidis</i>	<i>Pseudomonas auriginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>S. pyogenes,</i>	<i>Bordetella. Bronchiseptica</i>	
<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>M. esmegmatis</i>		
ZONA DE INIBIÇÃO (mm)		
Nenhum (0 - 10 mm) Insignificante (10 mm - 15 mm) Baixo (15 mm - 30 mm) Moderado (30 mm - 50 mm) Alto (50 mm - 70 mm) Mais alto (70 milímetros - 80 milímetros)		

Fonte: Produzido pelo autor, 2022.

Gráfico 1 – Resultados obtidos no estudo de bactérias em halos(mm) do autor ABERS et al. (2021).



Fonte: Produzido pelo autor, 2022.

Para atividade antifúngica *Candida albicans* tiveram resultados moderados. Para atividades antibacterianas que contenham cepas bacterianas sensíveis e resistentes a certos tipos de antibióticos, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas auriginosa* também apresentaram atividades moderadas. Os resultados sugerem que o mecanismo de ação para MRSA a esses antibióticos não fornece resistência contra os constituintes voláteis presente no óleo essencial. A *Melaleuca Alternifolia* (*Tea tree*) o considera um dos melhores óleos essenciais antibacterianos de amplo espectro agente.

No estudo do autor Spironello et al. (2022), o A⁸, os resultados de pesquisadeste artigo avaliaram a atividade antiacneica de um gel contendo o óleo essencial *Melaleuca Alternifolia* em comparação com uma loção contendo peróxido de benzoila. Em ambos os tratamentos para a diminuição da acne mostrou-se eficaz. A *Melaleuca*

Alternifolia mostrou menor incidência de reações adversas, sendo favorável para a minimização de cicatrizes e discromias causadas pela acne, possuindo também uma eficiência maior que o placebo.

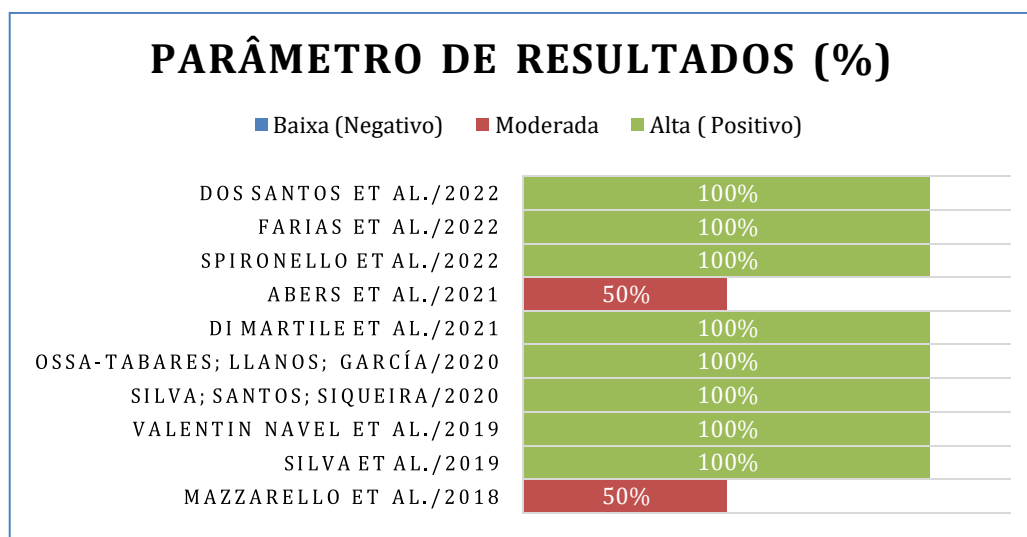
Já o artigo do autor Farias et al. (2022), A⁹, refere-se a uma revisão integrativa, onde, os 13 artigos estudados continham resultados positivos para a pesquisa levantada, uma vez que, o estudo do óleo essencial *Melaleuca Alternifolia* serviu de resposta por ser aplicado para combater os microrganismos como fungos ou bactérias na área do estomia previamente da utilização de um produto resultando na cicatrização e melhora do tecido ao se regenerar. O óleo da *Melaleuca Alternifolia* também entra como meio de prevenção dependendo do tipo de ferimentos expostos susceptíveis a colonização de fungos e bactérias. Por fim, este estudo apresentou a utilização do óleo essencial *Melaleuca Alternifolia* em diversos tipos de ferimentos, de estudo experimental a revisão com segurança e eficácia empregando o óleo no tratamento de feridas. O profissional pode avaliar o uso de acordo com a lesão devida a sua ação antimicrobiana e reparo tecidual. É importante destacar que o óleo essencial em estudo pode ir junto a outros princípios ativos auxiliando e favorecendo nos resultados conforme a necessidade do paciente e da lesão tratada.

Por fim, no autor Dos Santos et al. (2022), A¹⁰, descreveu, através de uma revisão bibliográfica, a importância do óleo essencial obtido da espécie de *Melaleuca Alternifolia* no tratamento podológico de onicomicoses. O óleo essencial extraído é composto por terpenos como os monoterpenos; sesquiterpenos e alcoois monoterpênicos, é utilizado no tratamento das onicomicoses, pois seus compostos possuem ação antifúngica, atuando na reprodução e em diferentes mecanismos de sobrevivência dos microrganismos, agindo sobre a membrana celular e rompendo sua estrutura ou alterando sua permeabilidade e fluidez; interferindo no processo de respiração celular e inibindo a síntese de seus ácidos nucleicos. Quanto a sua forma de aplicação, são utilizadas preparações como cremes, loções e géis. Em 2021, uma revisão integrativa realizada por Ribeiro et al., concluiu-se que os estudos clínicos apresentados apontaram que os óleos essenciais, quando comparados a outras terapias convencionais, que utilizam os fármacos clotrimazol, terbinafina e cetoconazol, se mostraram tão eficazes quanto.

Desta forma, conclui-se que óleo obtido da espécie *Melaleuca Alternifolia* apresenta importantes resultados nos tratamentos das onicomicose por possuir

compostos que apresentam atividades antifúngica, antibacteriana anti-inflamatória e antisséptica. Ainda apresentam efeitos que melhoram o bem-estar dos indivíduos, amenizando sintomas, doenças e desconfortos do corpo que ajudam o equilíbrio como um todo, ou o equilíbrio emocional.

Gráfico 2 - Resultado de pesquisa literária quanto as respostas positivas e negativas do uso do óleo essencial *Melaleuca Alternifolia* no tratamento de infecções cutâneas.



Fonte: Produzido pelo autor, 2022.

A imagem 2 representa negativo quando os resultados da revisão literária forem de 0% a 40% da pesquisa realizada. 50% dos resultados obtidos informam que os estudos foram inconclusivos, ou seja, precisam de mais teste ou serem mais específicos quanto aos resultados ou escolhas de suas metodologias aplicadas. 100% dos resultados obtiveram boa experiência sobre o tema estudado resultando em eficácia, potencial comprovado e importante resultados para o tema estudado.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de todo o exposto, foi possível concluir que o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* vem sendo utilizado como possíveis novas alternativas de tratamentos no combate dos principais microrganismos resistentes encontrados em infecções cutâneas, visto que, sua resposta em combatê-los apresentasse de forma satisfatória, sendo que em alguns casos, sua eficácia destacou-se à do desempenho de medicamentos convencionais já utilizados no enfrentamento dos mesmos patógenos.

Ademais, outro ponto de destaque é o fato de que, em testes com concentrações adequadas, sua toxicidade é quase inexistente. Além de seu importante potencial como nova ferramenta no combate aos principais microrganismos resistentes encontrados em infecções cutâneas, sendo que sua eficácia, em alguns casos, se dá mais satisfatória do que medicamentos convencionais comumente utilizados para tais fins.

Por conseguinte, diante de todo o exposto, visa-se estimular novos estudos sobre as propriedades do óleo de melaleuca, tanto no tratamento quanto na prevenção de doenças, além da sua contribuição no bem-estar dos indivíduos que o utilizam.

6. REFERÊNCIAS

ABERS, Mareshah, et al. Antimicrobial activity of the volatile substances from essential oils. **BMC complementary medicine and therapies**, 2021. 21.1: 1-14.

ABREU, Patrícia da Silva. Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Óleos essenciais no tratamento da Acne”. 2021. **Tese de Doutorado**. Universidade de Coimbra.

BRITO KKG. Feridas crônicas: abordagem de enfermagem na produção científica da pós-graduação. **Revista de enfermagem UFRE**, Recife, 2013; 7(2)414-21.

DANTAS, Daniele Vieira; DE VASCONCELOS TORRES, Gilson; DANTAS, Rodrigo Assis Neves. Assistência aos portadores de feridas: caracterização dos protocolos existentes no Brasil. **Ciência, cuidado e saúde**, v. 10, n. 2, p. 366-372,2011.

DA SILVA, Lusinalva Leonardo, et al. Atividades terapêuticas do óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*). Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of health review**, 2019, 2.6: 6011-6021.

DA SILVA, Suzana Bento, et al. Ação antimicrobiana e toxicidade do óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) e da alicina, sua utilização em formas farmacêuticas e possível associação para o tratamento de infecções dérmicas. **Brazilian Journal of Development**, 2020, 6.6: 34555-34565.

DE ANDRADE C, et al. Avaliação da citotoxicidade do *tea tree oil* e sua ação antimicrobiana em bactéria *Propionibacterium acnes*. 2018; 3: 3-13.

DE OLIVEIRA, Marcielli Indiará et al. 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.

DE GROOT, Anton C.; SCHMIDT, Erich. *Tea tree* oil: contact allergy and chemical composition. **Contact dermatitis**, 2016, 75.3: 129-143.

DE FARIAS, Wanderson Santos et al. Propriedade terapêutica do óleo essencial da *Melaleuca alternifolia* aplicado ao tratamento de lesão. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 4748-4757, 2022.

DE MELO FILHO, Geraldo Leite. Estudo sobre a eficácia da aromaterapia no tratamento da ansiedade e/ou hipertensão arterial: uma revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 4040-4061, 2020.

DI MARTILE, Marta, et al. Antitumor effect of *Melaleuca alternifolia* essential oil and its main component terpinen-4-ol in combination with target therapy in melanoma models. **Cell death discovery**, 2021, 7.1: 1-13.

DOS SANTOS, Vera Lucia Pereira et al. A utilização de óleos essenciais extraídos de *Melaleuca alternifolia* na podologia para tratamento de onicomicoses: uma revisão. **Brazilian Journal of Development**, 2022. 8(7), 54120-54129.

RONCHI, Beatriz; ROSSETTI, Bianca; FALDONI, Flávia. O potencial do óleo essencial de melaleuca em tratamentos estéticos faciais. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 3, Ed. 1, Vol. 1, pp. 56-73, janeiro de 2018.

HAMMER, K. A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V. **Frequencies of resistance to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and rifampicin in *Staphylococcus aureus*, Agents**, v. 32, p. 170-173, 2008.

HEREDIAVIEIRA, Silvia Cristina et al. **Uma revisão do uso da aromaterapia no controle da ansiedade ocasionada pela pandemia da Covid-19**. 2020.

SILVA, Rayane Lima da. **O uso de práticas integrativas e complementares em saúde na hanseníase: uma revisão integrativa.** 2019.

SPIRONELLO, Thaila Maria, et al. Os benefícios do óleo essencial de melaleuca para o tratamento da acne. **Brazilian Journal of Health Review.** 2022. ISSN: 2595-6825. DOI:10.34119/bjhrv5n3-173.

MAZZARELLO, V., et al. Treatment of acne with a combination of propolis, *teatree* oil, and *Aloe vera* compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. **Clinical pharmacology: advances and applications**, 2018, 10: 175.

NAVEL, Valentin, et al. Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: a systematic review and meta-analysis. **The ocular surface**, 2019, 17.4: 655-669.

NOGUEIRA, Marianne Nicole Marques. **Caracterização da ação modulatória de citocinas inflamatórias pelo óleo de *Melaleuca alternifolia* e seus componentes (terpinen-4ol e alfa-terpineol) em macrófagos humanos ativados lipopolissacarídeos de *Porphyromonas gingivalis* e *Escherichia coli*.** 2013.

OSSA-TABARES, Johana Carolina; LLANOS, Claudia Jimena; GARCÍA, Ana María. Evaluación de las características fisicoquímicas y de la actividad antimicrobiana del aceite del árbol de té contra *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) ATCC 6919. **Biomédica**, 2020, 40.4: 693-701.

REBELO, Liliane Nascimento; COUTO, Alanna Carla Farias. **O uso de Óleo de Copaíba e Melaleuca na Cicatrização de Estomias em Pacientes de uma Unidade Básica de Saúde do Município de Apicum-Açu-Ma.** 2021.

RHIND, J. P. **Sinergias aromáticas: aprendendo a combinar corretamente os óleos essenciais.** Belo Horizonte: Editora Laszlo, 2019.

SICHERI F, et al. **Avaliação da capacidade antimicrobiana de amostras comerciais do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* e de *Rosmarinus officinalis*.** Repositório Campo Real. (TCC Biomedicina) - Centro Universitário Campo Real, 2019; 6-22.

PALAMIN, Thalita Fernanda Nishihara. **Feridas crônicas, saber popular e práticas integrativas: revisão sistemática.** 2018. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2018.

PAGANINI, T.; FLORES e SILVA, Y. O uso da aromaterapia no combate ao estresse. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 18 n. 1, p. 43-49, jan./abr. 2014.

PIZZANI, Luciana et al. A arte da pesquisa bibliográfica na busca do conhecimento. **RDBCI: Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, v. 10, n. 2, p. 53-66, 2012.

PROENÇA, Larissa Braga. Desenvolvimento e caracterização de bionanocompósitos de poli (ácido) láctico e argila montmorilonita incorporados com óleo essencial de melaleuca. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo, 2020.

FICKE JR, MOROSKI NM, ROSS SD, GUPTA R. Integrative Medicine as an Adjunct to Orthopaedic Surgery. **J Am Acad Orthop Surg**. 2018.

SHARIFI-RAD, Javad et al. Plants of the Melaleuca Genus as Antimicrobial Agents: From Farm to Pharmacy. **PhytotherRes**, 31(10):1475-1494, Oct.2017.

ZHANG, N et al. The anxiolytic effect of essential oil of *Cananga odorata* exposure on mice and determination of its major active constituents. **Phytomedicine**, 2016,23, 1727–1734.