



Universidade de Brasília
Faculdade de Ceilândia
Curso de Farmácia

BRENDA SOARES RODRIGUES

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA UTILIZAÇÃO
DE ÓLEO ESSENCIAL DE *MELALEUCA ALTERNIFOLIA* EM COMPLEXOS
NANOESTRUTURADOS**

CEILÂNDIA, DF
2022

BRENDA SOARES RODRIGUES

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA UTILIZAÇÃO
DE ÓLEO ESSENCIAL DE *MELALEUCA ALTERNIFOLIA* EM COMPLEXOS
NANOESTRUTURADOS**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico,
Faculdade de Ceilândia, Universidade de
Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Anderson de Jesus Gomes
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Claire Nain Lunardi Gomes

CEILÂNDIA, DF

2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

SR696r Soares Rodrigues, Brenda
Revisão Bibliográfica e Prospecção Tecnológica da
Utilização de Óleo Essencial de Melaleuca Alternifolia em
Complexos Nanoestruturados / Brenda Soares Rodrigues;
orientador Anderson Jesus Gomes; co-orientador Claire Nain
Lunardi Gomes. -- Brasília, 2022.
33 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2022.

1. melaleuca. 2. óleo essencial. 3. encapsulamento. 4.
estabilidade. 5. aplicação terapêutica. I. Jesus Gomes,
Anderson, orient. II. Nain Lunardi Gomes, Claire, co
orient. III. Título.

BRENDA SOARES RODRIGUES

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA UTILIZAÇÃO
DE ÓLEO ESSENCIAL DE *MELALEUCA ALTERNIFOLIA* EM COMPLEXOS
NANOESTRUTURADOS**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Anderson de Jesus Gomes
(FCE/ Universidade de Brasília)

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Claire Nain Lunardi Gomes
(FCE/ Universidade de Brasília)

Prof. Dr. Elton Clementino da Silva
(FCE/ Universidade de Brasília)

Msc Fernanda Lima Subrinho
(Membro Externo)

CEILÂNDIA, DF

2022

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus Criador, por ser a base da minha vida e meu guia, socorro presente nos momentos de angústia;

Ao Prof. Dr. Anderson de Jesus Gomes, e à Profª Drª Claire Nain Lunardi Gomes, pela paciência na orientação, incentivo e por acreditar no meu potencial para a conclusão deste trabalho e do curso; E por me acolherem no grupo de pesquisa e em suas vidas;

Aos meus colegas de trabalho no Centro de Desenvolvimento Tecnológico da Universidade de Brasília e da EMS Brasília, os que me acolheram e tanto me incentivaram nesses anos;

Aos meu pais Marcos Antonio e Cleonice, minha irmã Lara, meu cachorro Pitoco, e a todos da minha gigante família, que me deram suporte e força durante todos estes anos, e contribuíram para a realização deste sonho que é concluir tal graduação;

À Universidade de Brasília, pela oportunidade de ingressar e concluir o curso de Farmácia em suas dependências.

Sumário

1. Introdução	9
1.1 Óleos Essenciais	9
1.1.1 Biossíntese dos Óleos Essenciais	10
1.1.2 Métodos de Obtenção	13
1.2 Melaleuca Alternifolia	15
1.3 Limitações	17
1.4 Tecnologias de Encapsulamento	18
1.4.1 Nanoencapsulamento	19
1.4.2 Nanoemulsões	20
2 Justificativa	21
3 Objetivos gerais e específicos	21
4 Metodologia	22
5 Resultados e Discussão	23
5.1 Busca Bibliográfica	23
5.2 Prospecção Tecnológica	29
6 Conclusões	31
7 Referências Bibliográficas	31

Resumo

Embora a medicina moderna esteja bem desenvolvida na maior parte do mundo, a OMS reconhece que grande parte da população dos países em desenvolvimento depende da medicina tradicional para sua atenção primária, tendo em vista que 80% desta população utilizam práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% destes utilizam plantas ou preparações destas. Sabe-se que a atividade farmacológica em plantas se deve a presença de princípios ativos capazes de desempenhar inúmeras atividades biológicas, exercendo um papel fundamental frente ao processo de saúde-doença. Com vistas a contribuir para um melhor entendimento deste extenso setor da ciência, optou-se neste trabalho por focar no óleo essencial de melaleuca que é derivado principalmente da planta nativa australiana chamada *Melaleuca alternifolia*. Este óleo é composto principalmente de monoterpenos, sesquiterpenos e seus álcoois associados. De acordo com a literatura este composto possui atividades fungicida, anti-infeccioso, anti-inflamatório, antisséptico, antiviral, inseticida, bactericida, imune-estimulante, entre outras. No entanto, existem limitações associadas a aplicações biológicas de óleos essenciais (OE) como é o caso da alta instabilidade na presença de oxigênio, luz, calor, umidade e metais, sendo submetidos a diversas reações de degradação. Esta instabilidade dificulta a conservação dos OE, fazendo com que o seu processo de armazenamento seja fundamental para a manutenção de sua qualidade. Assim, vislumbrando proteger o OE de sua instabilidade e assim resultar numa entrega controlada, biodisponibilidade e eficácia aprimorada, recentemente nanopartículas poliméricas foram desenvolvidas para encapsular OE.

Palavras-chave: melaleuca, óleo essencial, aplicação terapêutica, estabilidade, encapsulamento.

Abstract

Even though modern medicine is well developed in most of the world, WHO recognizes that a large part of the population in developing countries depends on traditional medicine for their primary care, considering that 80% of this population uses traditional practices in their basic health care and 85% of them use plants or preparations of these. It is known that the pharmacological activity in plants is due to the presence of active principles capable of performing numerous biological activities, playing a key role in the health-disease process. To contribute to a better understanding of this extensive sector of science, we chose to focus on melaleuca essential oil, which is derived mainly from the Australian native plant *Melaleuca alternifolia*. This oil is composed mainly of monoterpenes, sesquiterpenes and their associated alcohols. According to the literature this compound has fungicidal, anti-infectious, anti-inflammatory, antiseptic, antiviral, insecticidal, bactericidal, immunostimulating activities, among others. However, there are limitations associated with the biological applications of essential oils (EOs), such as the high instability in the presence of oxygen, light, heat, humidity, and metals, and the fact that they are subject to several degradation reactions. This instability makes the conservation of EOs difficult, making their storage process fundamental to maintaining their quality. Thus, aiming to protect EOs from their instability and thus result in controlled delivery, bioavailability and enhanced efficacy, recently polymeric nanoparticles have been developed to encapsulate EOs.

Keywords: melaleuca, essential oil, therapeutic application, degradation, encapsulation.

1. Introdução

A utilização dos recursos naturais, como minerais e plantas, para fins terapêuticos é tão antiga quanto a civilização humana. Historicamente, as plantas medicinais são importantes como fitoterápicos e na descoberta de novos fármacos, estando no reino vegetal a maior contribuição de medicamentos (RODRIGUES & AMARAL, 2012).

A fitoterapia e o uso de plantas medicinais são diligências da medicina popular, constituído pelo conjunto de saberes internalizados nos diversos usuários e praticantes, especialmente pela tradição popular. A fitoterapia é uma terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal, sendo uma prática abordada no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme Portaria nº 971/2006 que aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS (BRASIL, 2019).

De acordo com a Instrução Normativa nº 130/22 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos, fitoterapia é definido como:

Produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal (BRASIL, 2022).

Ainda na vertente da terapêutica mediada por produtos vegetais a aromaterapia, modalidade também disposta dentro da PNPIC, utiliza as propriedades dos óleos essenciais para recuperar o equilíbrio e a harmonia do organismo, visando à promoção da saúde física e mental (BRASIL, 2018).

1.1 Óleos Essenciais

Óleos essenciais (OE), são definidos como metabólitos secundários de origem vegetal sendo também chamados de óleos voláteis, etéreos ou essências, são

misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, em geral odoríferas e líquidas (VISHWAKARMA *et al.*, 2016; SIMÕES *et al.*, 2017). São encontrados em estruturas secretoras especiais localizadas nos tecidos ou na superfície das plantas (tricomias), como flores, brotos, sementes, cascas, folhas, ervas, madeiras, frutas e raízes (MARQUES, 2017).

Os metabolitos secundários, são substâncias sintetizadas pelas plantas, por meio de um conjunto de reações químicas, que não estão necessariamente relacionadas com a manutenção da vida do organismo produtor, mas que garantem vantagens nas interações ecológicas, garantindo a sobrevivência da espécie (ANDRADE, 2013).

No geral, os óleos essenciais são solúveis em solventes orgânicos (álcool, éter e óleos fixos) e insolúveis em inorgânicos (água), além de serem os principais responsáveis pelos odores da planta devido sua alta volatilidade e, capacidade de evaporação quando exposto ao ar e à temperatura ambiente (FONSECA, 2005; LAMMARI *et al.*, 2020).

1.1.1 Biossíntese dos Óleos Essenciais

As plantas e os microrganismos produzem uma quantidade gigantesca de compostos químicos estruturalmente complexos, dos quais nem todos possuem funções definidas no metabolismo do organismo produtor. Estes compostos químicos produzidos pelas plantas são denominados metabólitos, e podem ser obtidos a partir do metabolismo basal da planta, que gera os metabólitos primários, e do metabolismo especial que produz os metabólitos secundários (SIMÕES *et al.*, 2017).

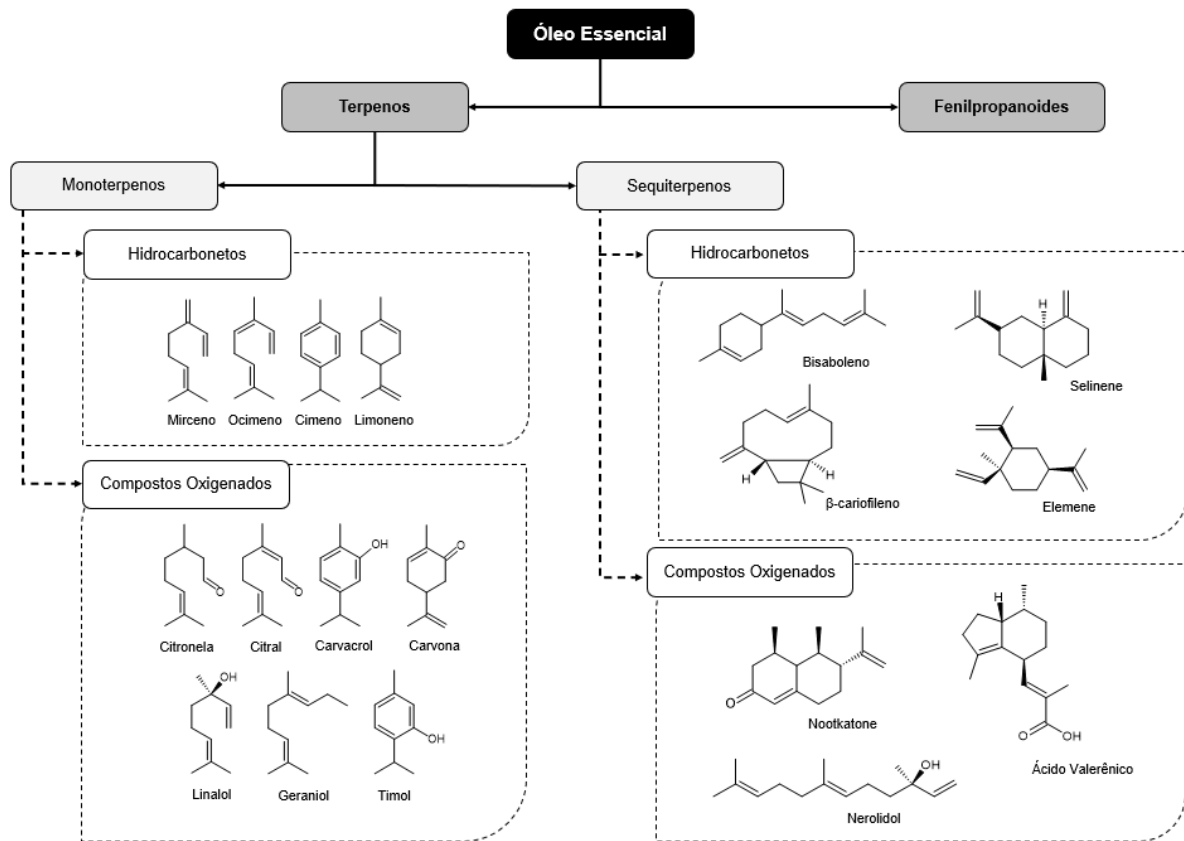
O metabolismo basal é destinado principalmente à manutenção da vida e à reprodução, dentre os metabólitos primários estão incluídos açúcares, aminoácidos, ácido graxos, proteínas, polissacarídeos, dentre outras substâncias envolvidas no crescimento e desenvolvimento das plantas (SIMÕES *et al.*, 2017; BORGES & AMORIM, 2020). Enquanto o metabolismo especial compreende as substâncias e os processos que envolvem as interações do indivíduo com seu meio ambiente, do qual seus produtos apresentam efeitos biológicos e farmacológicos em outras espécies de seres vivos (SIMÕES *et al.*, 2017).

Os metabólitos secundários podem ser biossintetizados por diferentes rotas biossintéticas que podem formar as seguintes classes principais: policetídeos, terpenoides, alcaloides, fenilpropanoides e metabólitos de biossíntese mista (SIMÕES *et al.*, 2017). Esses compostos geralmente estão relacionados com a proteção dos vegetais a estresses bióticos e abióticos, além de serem comercialmente utilizados pelas indústrias biofarmacêuticas, de corantes e aromas (BORGES & AMORIM, 2020).

Os OE são definidos como metabólitos secundários de origem vegetal e, quimicamente, são formados por uma mistura de complexos orgânicos constituídos por estruturas complexas de hidrocarbonetos terpênicos, especialmente monoterpenos e sesquiterpenos hidrogenados e oxigenados (VISHWAKARMA, 2016; LAMMARI *et al.*, 2020). A figura 1 demonstra a estrutura química de alguns constituintes terpênicos.

Os terpenoides constituem uma grande variedade de substâncias vegetais, cuja estrutura deriva do isopreno, a qual resulta de duas rotas Biosintéticas distintas. Os monoterpenos são originados no citoplasma das plantas pela rota do ácido mevalônico, enquanto os sesquiterpenoides originam-se nos plastídeos pela rota do 2-C-metileritritol-4-fostato (MEP) (SIMÕES *et al.*, 2017).

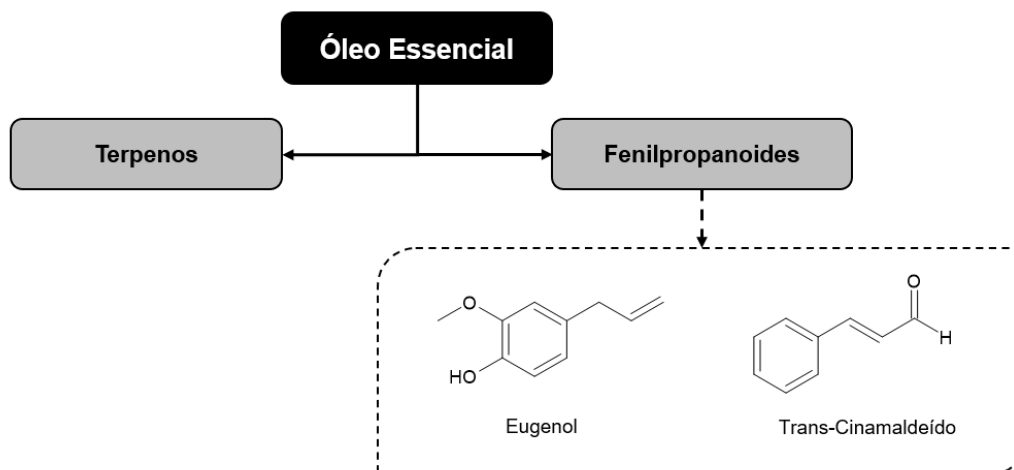
Figura 1: Estruturas químicas dos Compostos Terpenicos.



Fonte: Adaptado de Lamhari *et al.*, 2020.

Os OE também são constituídos de compostos não terpenicos, conhecidos como fenilpropanoides que conferem sabor e odor específicos quando presentes. (VISHWAKARMA, 2016; LAMHARI *et al.*, 2020). A figura 2 demonstra a estrutura química de alguns fenilpropanoides constituintes de óleos essenciais.

Figura 2: Estruturas químicas dos Fenilpropanoides.



Fonte: Adaptado de Lamhari *et al.*, 2020.

Dada sua complexa composição, pela constituição de diversas substâncias, é possível que seus componentes possam sofrer reações entre si ou com o meio em que se encontram, modificando suas propriedades físico-químicas (ANDRADE, 2013).

1.1.2 Métodos de Obtenção

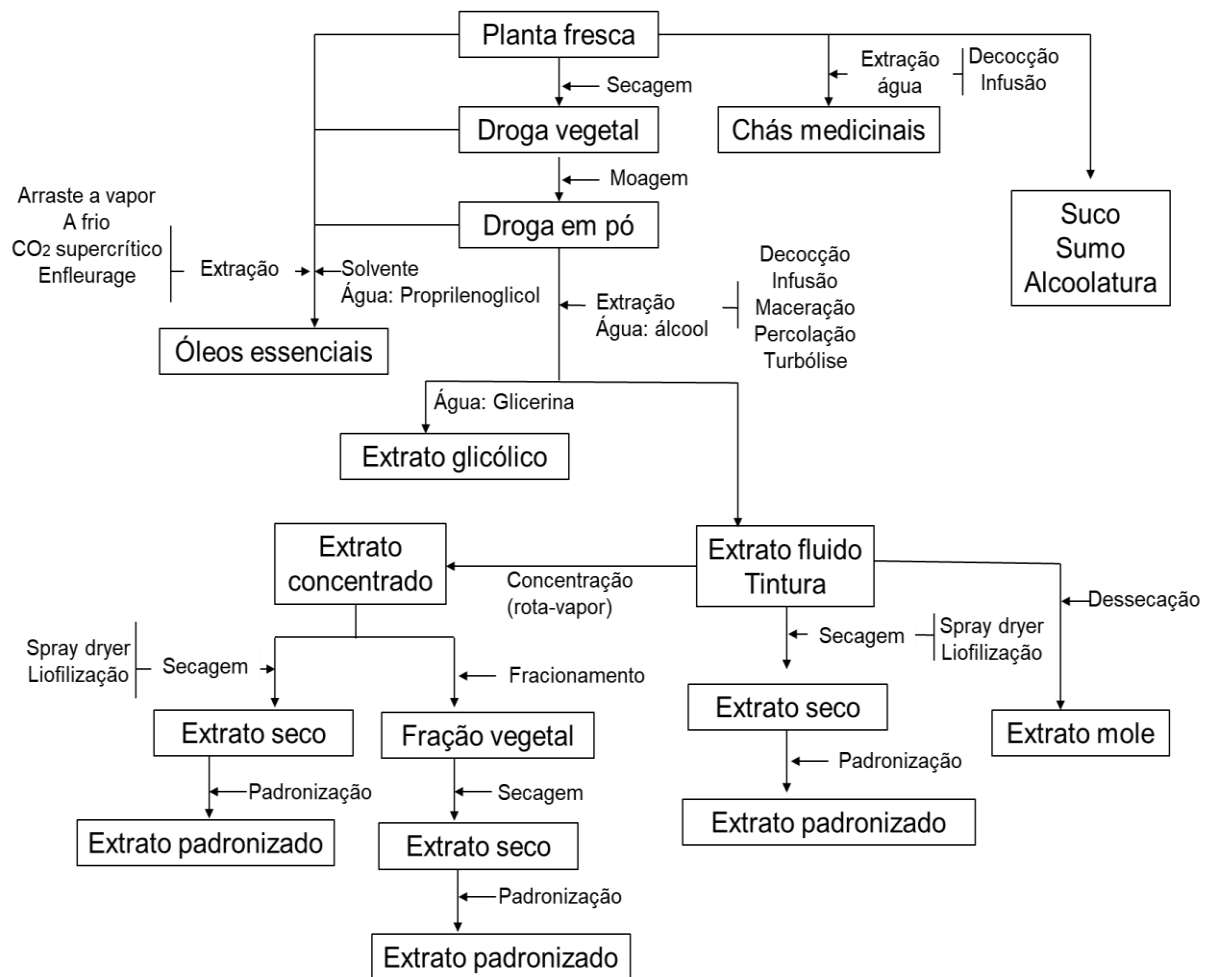
Os métodos de extração de OE variam de acordo com a localização do mesmo na planta, podendo ser obtidos de flores, folhas, sementes, frutos e madeiras, e representam menos de 5% da matéria seca vegetal. Sua composição varia de acordo com a parte da planta utilizada como matéria-prima, o cultivo e as condições climáticas (LAMMARI *et al.*, 2020; SIMÕES *et al.*, 2017).

Para obtenção do óleo essencial de uma planta pode-se partir da planta fresca, da droga vegetal obtida pela secagem da planta seca, ou pela droga em pó que é o produto da moagem da droga vegetal. O processo de cultivo e colheita da planta também exerce interferência no processo de obtenção de OE, principalmente no que tange a quantidade de OE extraído.

Os principais métodos de extração dos OE são enfloração, hidrodestilação, destilação por arraste de vapor d'água, prensagem a frio, extração com solventes e por fluido supercrítico, podendo ser utilizados individualmente ou de forma híbrida (SIMÕES *et al.*, 2017).

A partir da planta fresca demais produtos fitoterápicos podem ser extraídos, como os chás medicinais e as preparações concentradas dos extratos fluido, seco ou mole. Estes produtos podem ser obtidos a partir do processamento da planta por um ou mais métodos de extração, dispostos numa rota de diversos métodos de processamentos, como disposto no esquema da figura 3.

Figura 3: Preparações fitoterápicas



Fonte: Autoria Própria, 2022.

Para a obtenção do OE os principais métodos de extração são:

Fluido Supercrítico: Método de escolha para extração industrial de OE por apresentar melhor qualidade do produto e baixos custos de processo. Neste método o CO₂ é liquefeito por compressão e em seguida, aquecido a uma temperatura superior a 31 °C. O CO₂ então atinge um estado no qual sua viscosidade é compatível com a de um gás, porém ainda possuindo capacidade de dissolução elevada como a

de um líquido. Uma vez efetuada a extração, faz-se o CO₂ retornar ao estado gasoso, resultando na sua total eliminação (SIMÕES *et al.*, 2017).

Destilação por arraste a vapor: Neste método o material vegetal não terá contato direto com a água fervente, o vapor da água flui até a parte superior do extrator, onde o material encontra-se armazenado e “arrasta” o OE, e então a mistura óleo-água é separada por diferença de densidade (SIMÕES *et al.*, 2017).

Enfleurage: Empregado em determinadas plantas que possuem baixo teor de óleo de alto valor comercial, como a exemplo da extração de OE de flores para confecção de perfumes. Este método consiste na deposição da parte da planta a ser extraída, à temperatura ambiente, em uma camada de gordura durante um certo período. A gordura então é tratada com álcool que será destilado à baixa temperatura obtendo-se o produto, um óleo volátil de alto valor comercial (SIMÕES *et al.*, 2017).

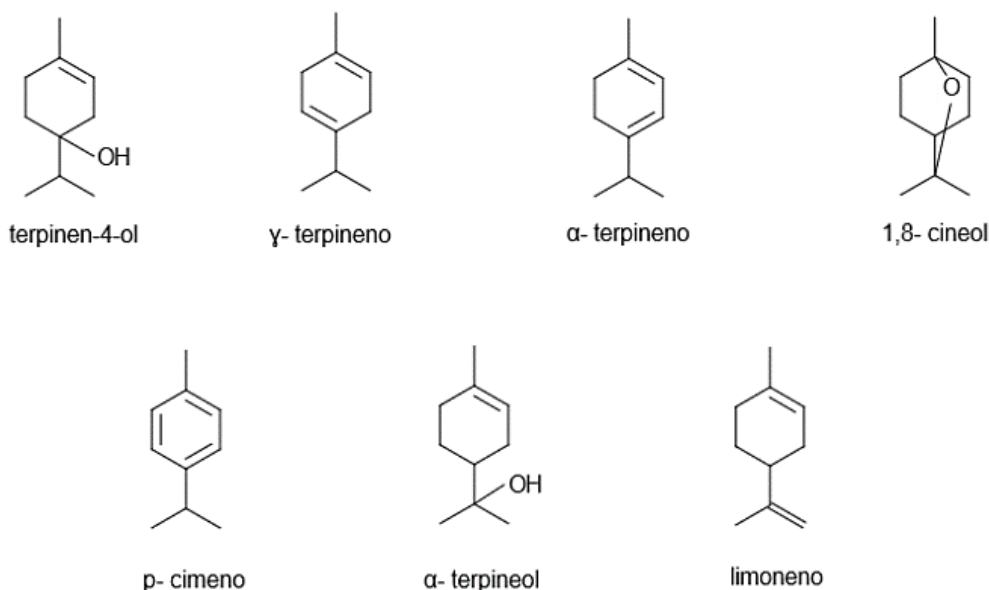
1.2 Melaleuca Alternifolia

Despontando como novidade do setor cosmético e, já anteriormente conhecido na prática da medicina popular, a utilização do óleo essencial de “*tea tree oil*” (TTO), nomenclatura em inglês e a mais comercialmente utilizada para a *Melaleuca alternifolia*, teve sua disparada na última década, com aplicação em formulações cosméticas para pele, cabelo e unhas. Produtos nas mais diversas apresentações foram inseridos no mercado apresentando os abundantes benefícios da aplicação e uso desse óleo essencial, contudo, a *Melaleuca alternifolia* é uma planta já utilizada há séculos devido seu potencial medicinal com espectro antimicrobiano, anti-inflamatório e antifúngico (CARSON, HAMMER & RILEY, 2006).

As espécies do gênero *Melaleuca L.*, da família *Myrtaceae*, constituem-se em sua maioria de plantas arbóreas que se distribuem nas regiões tropicais e subtropicais. Apesar do número de espécies, a mais utilizada para a produção de óleos essenciais é a *Melaleuca alternifolia* (MONTEIRO *et al.*, 2013).

O TTO é composto por hidrocarbonetos terpênicos, principalmente monoterpenos, sesquiterpenos e álcoois associados, e seu principal constituinte é o terpinen-4-ol (CARSON, HAMMER & RILEY, 2006; SEGAVE *et al.*, 2015). Além da *M. alternifolia*, a *M. dissitiflora* e a *M. linariifolia* também produzem quimiotipos de terpinen-4-ol (MONTEIRO *et al.*, 2013).

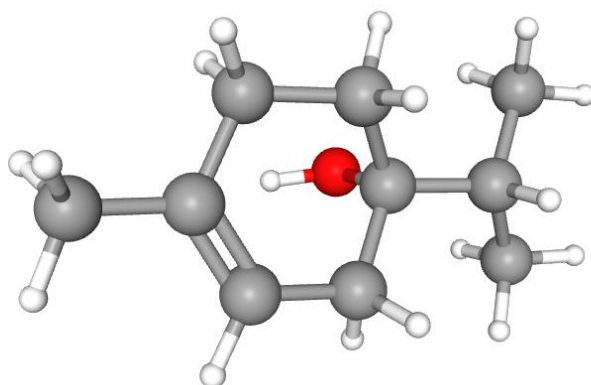
Figura 4: Terpenos presentes no óleo de Melaleuca



Fonte: Pires, 2016.

O terpinen-4-ol, composto mais abundante no TTO representando 40% do óleo, é um álcool terciário com componente de óleo volátil, com 10 carbonos em sua formula molecular, ele é classificado como um monoterpene (figura 2). Os terpenos consistem em uma das maiores classes de compostos naturais exercendo funções importantes no crescimento e no desenvolvimento das plantas, além de produzirem interações químicas de proteção ambiental. O terpinen-4-ol possui papel como metabólito vegetal com ação de agente antibacteriano, antioxidante, anti-inflamatório, antiparasitário, antineoplásico e indutor de apoptose (PUBCHEM, 2021).

Figura 5: Estrutura Molecular do Terpinen-4-ol.



Fonte: Pubchem, 2022.

A presença de terpenos, álcoois, cetonas, fenóis, ácidos, aldeídos e ésteres concede aos OE propriedades antibacterianas, antifúngicas e antivirais naturais. Sua hidrofobia auxilia na destruição da membrana celular bacteriana, com maior espectro de ação sobre bactérias gram-negativas, devido a composição celular da mesma (LARANJEIRA, 2016).

O TTO não é considerado tóxico, a não ser quando aplicado ou ingerido em quantidades muito altas, ele é na maior parte bactericida, ou seja, é capaz de matar ou lesar de forma irreversível a bactéria, embora em baixas concentrações ele possa ser bacteriostático (PIRES, 2016; CARSON, HAMMER & RILEY, 2006). Os terpenos podem ser considerados agentes fluidificantes, dessa forma é proposto que o mecanismo de ação antimicrobiana do TTO seja pelo comprometimento da barreira celular e posterior perda do controle quimiosmótico e morte celular (FERREIRA LINS, 2016).

1.3 Limitações

O grande limitador para a viabilidade de aplicações biológicas de OE é a sua alta instabilidade na presença de oxigênio, luz, calor, umidade e metais, sendo submetidos a diversas reações de degradação. Esta instabilidade dificulta a conservação dos OE, fazendo com que o seu processo de armazenamento seja fundamental para a manutenção de sua qualidade (GUIMARÃES *et al.*, 2008).

Dentre as dificuldades na avaliação e emprego do TTO como agente antibacteriano, mais precisamente para veiculação oral, está sua baixa solubilidade em água e a alta volatilidade do mesmo (WEI *et al.*, 2021)

Vislumbrando proteger o OE de sua instabilidade e assim resultar numa entrega controlada, biodisponibilidade e eficácia aprimorada, recentemente nanopartículas poliméricas foram desenvolvidas para encapsular OE (LAMMARI *et al.*, 2020).

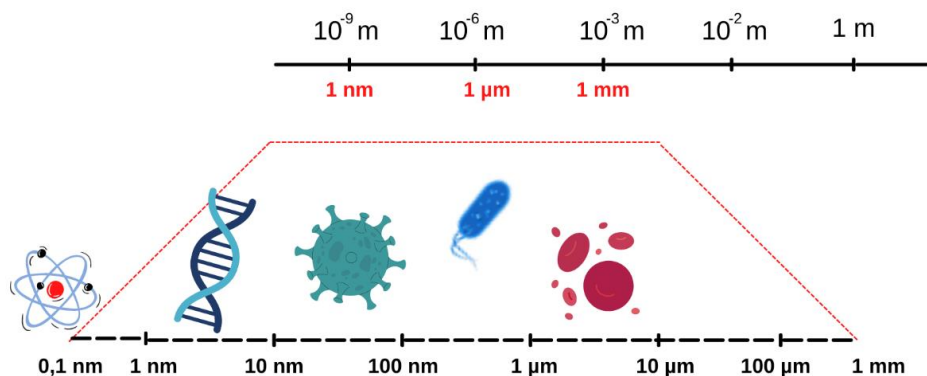
1.4 Tecnologias de Encapsulamento

O processo de acondicionamento de substâncias, como compostos bioativos, sólidos, líquidos ou gasosos, em um material de revestimento é realizado de modo a formar um ambiente controlado para as interações internas e externas. O encapsulamento de OEs é realizado a fim de diminuir suas limitações como instabilidade física, termodinâmica, bioatividade e volatilização ou para melhorar as demais propriedades do mesmo (LARANJEIRA, 2016).

Sistemas de encapsulamento, e carreamento de substâncias são extensivamente estudados, com o objetivo de controle da liberação de fármacos e consequente melhoria em sua eficácia e biodisponibilidade. Esses sistemas são capazes de promover a diminuição de efeitos tóxicos e aumentar o índice terapêutico de fármacos.

Os sistemas desenvolvidos em escala nanométrica possuem a vantagem do seu pequeno tamanho, o que facilita a adequação de substâncias de interesse em diferentes formulações farmacêuticas. As nanopartículas (NP) são qualquer material ou partícula coloidal, farmacologicamente ativa ou inerte com a capacidade de veicular agentes terapêuticos, que se encontrem no intervalo de 10 a 1000 nm (nanômetros).

Figura 6: Escala Nanométrica



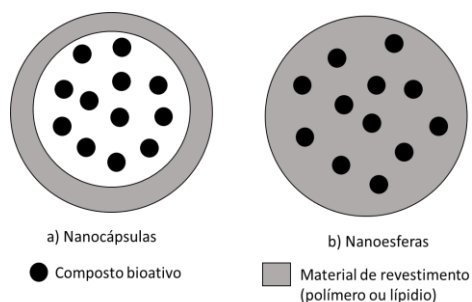
Fonte: Autoria Própria, 2022.

1.4.1 Nanoencapsulamento

A técnica de nanoencapsulamento refere-se a dois tipos de nanoestruturas, as nanocápsulas e as nanoesferas. As nanocápsulas possuem na sua composição a presença de um núcleo oleoso circundado por um fino invólucro polimérico, e o princípio ativo (fármaco ou OE) encontra-se dissolvido no núcleo ou adsorvido à superfície da partícula. Enquanto nas nanoesferas o princípio ativo está disperso de modo homogêneo no interior da matriz polimérica, não sendo possível diferenciar um núcleo (CAZAL, 2011; CHRISTOFOLI, 2014).

São descritos diversos métodos para o preparo de nanopartículas, porém a escolha do método varia de acordo com o polímero utilizado, assim como com as propriedades da substância que se pretende encapsular.

Figura 7: Estrutura esquemática de (a) nanocápsulas e (b) nanoesferas



Fonte: Adaptado de Laranjeira, 2016.

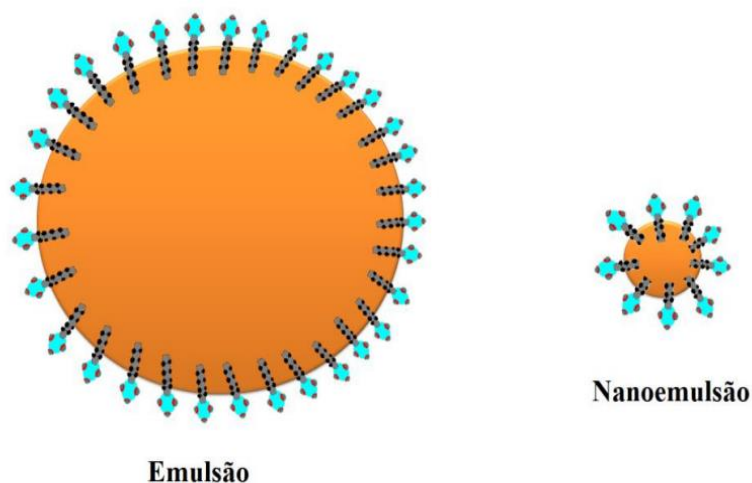
1.4.2 Nanoemulsões

As nanoemulsões são sistemas de emulsão em escala nanométrica, formadas por duas fases imiscíveis unidas por um surfactante o tensoativo, como é o caso do óleo e da água. Quando se trata de nanoemulsões as gotículas incorporadas ao sistema possuem dimensão em torno de 20 a 50 nm (PORTO, ALMEIDA & VICENTINI, 2020).

Um material utilizado na forma de nanoemulsões tem suas propriedades físicas e químicas melhoradas, além de suas atividades biológicas aumentadas, devido a uma melhor distribuição das partículas de nanoemulsão na superfície (PIRES, 2016).

As nanoemulsões são obtidas com a aplicação de agitação em alta intensidade, para que ocorra a dispersão da fase líquida da aquosa fundida em um dispersante quente a uma fase oleosa, adicionando tensoativo, e com resfriamento subsequente para obter o núcleo sólido (PORTO, ALMEIDA & VICENTINI, 2020).

Figura 8: Estrutura esquemática de uma emulsão e de uma nanoemulsão



Fonte: Adaptado de Pires, 2016.

Para realizar uma homogeneização fina da emulsão e permitir a diminuição do tamanho das gotas de óleos é aplicado ultrassom na solução, essa técnica é conhecida como sonificação realizando a organização o material de revestimento e estabilizando o sistema.

A sonificação é realizada por estágios em que inicialmente se tem uma mistura de óleo, um meio aquoso e um ou mais emulsificantes, forma-se uma emulsão múltipla de óleo em água em óleo (O/A/O), porque a concentração da fase aquosa é superior à do óleo, passando por uma inversão de fases resultando em uma emulsão de O/A, em que as gotículas são heterogêneas e grandes, e ao fim de algum tempo forma-se uma distribuição homogênea e estabilizada das gotas reduzidas na emulsão (LARANJEIRA, 2016).

2 Justificativa

O encapsulamento de óleo essencial em estruturas poliméricas naturais surge como área de estudo em progresso, para aplicações em agentes conservantes, aromatizantes e uso terapêutico. Ademais, o uso de OE é investigado como opção terapêutica para novas alternativas farmacológicas, com menor toxicidade e baixo custo a população.

O desenvolvimento de estratégias pra a obtenção de carreadores de óleos essenciais contribui para agregar informações sobre sistemas nanoestruturados e, posterior consolidação de metodologias dentro de terapêuticas alternativas.

A realização da prospecção tecnológica tende a ser pela maneira de mapear, sistematicamente, os desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros capazes de influenciar de forma significativa à pesquisa, bem como sinalizar o que poderá ser um sucesso em termos de inovação tecnológica.

3 Objetivos gerais e específicos

3.1 Objetivos Gerais

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica e prospecção tecnologia acerca do estudo na área de nanotecnologia relacionado ao óleo essencial de da *planta Melaleuca Alternifolia*.

3.2 Objetivos Específicos

Levantamento dos artigos referentes a utilização do óleo essencial de *Melaleuca Alternifolia* em complexos nanoestruturados;

Estratificar os tipos de tecnologia, de complexos nanoestruturados, é utilizada na incorporação do óleo essencial de *Melaleuca Alternifolia*.

Criação de mapa de rede bibliométrica para avaliar

Verificação da melhor nanotecnologia utilizada, para incorporação do óleo essencial de *Melaleuca Alternifolia*.

Estratificação das tecnologias já produzidas, e protegidas, atualmente que envolvam complexos nanoestruturados e o óleo essencial de *Melaleuca Alternifolia*.

4 Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de caráter exploratório com abordagem quali-quantitativa, cujo levantamento dos dados para a prospecção tecnológica aconteceu no durante o primeiro trimestre de 2022.

A busca foi realizada sem delimitação temporal, essa estratégia tem como objetivo identificar todas as produções e demonstrar temporalmente o início e a evolução histórica dessas produções, realizando comparações entre as produções científica e as patentarias.

Utilizou –se a base de dados Scopus (Elsevier) para a análise bibliográfica, na qual pesquisou-se os termos conectados a operadores booleanos, presentes nos campos de título, resumo e palavras-chaves.

Para a busca bibliográfica, as seguintes conexões de termos foram utilizadas: (“nano*” AND “essential oil”) e (“nano*” AND “tea tree oil”). O operador booleano AND foi usado para retorno de resultado, dentro dos campos de pesquisa, a presença dos dois termos. A utilização do asterisco ao final da palavra “nano” é utilizada para que retorne demais termos que utilizem essa palavra como prefixo como “nanoestrucutres”, por exemplo.

A busca patentária utilizou como base de dados internacional a plataforma Scopus, e como base nacional o Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) pesquisando nos campos de título, resumo e palavra-chave, a conexão dos termos “tea tree oil” AND “nano*” e “melaleuca” AND “nano*” e demais variações.

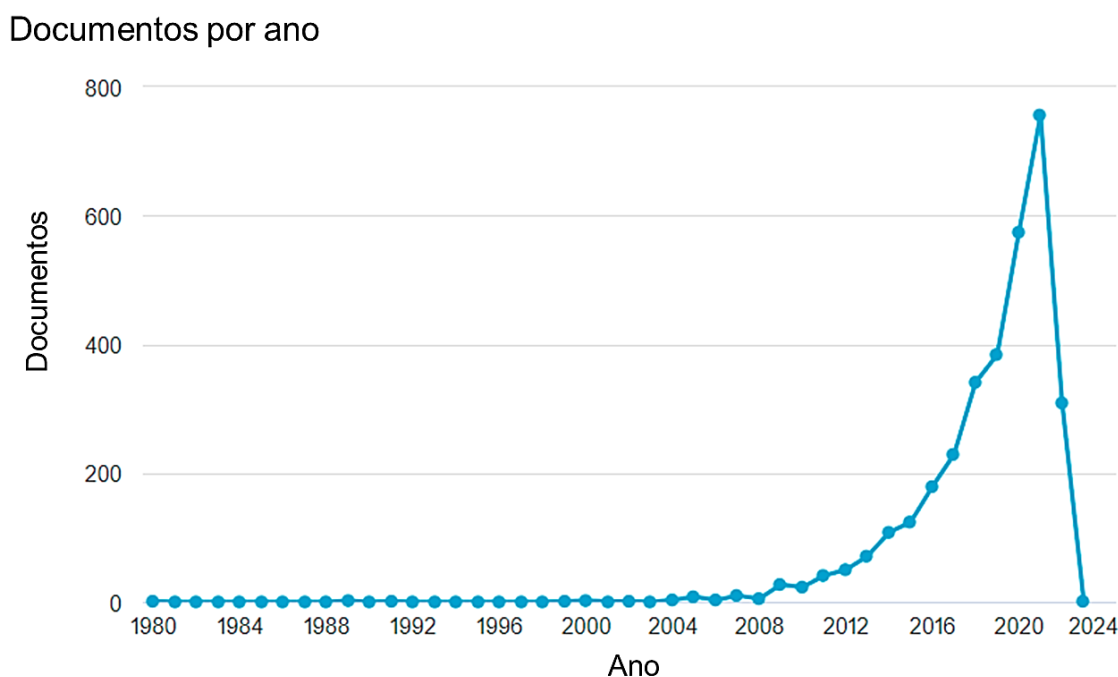
5 Resultados e Discussão

5.1 Busca Bibliográfica

Inicialmente buscou-se verificar o panorama geral de publicações referentes a área de nanotecnologia e o emprego de óleos essenciais, dessa forma realizando a busca no banco de dados na plataforma Scopus com os termos “nano*” conectado (AND) a “essential oil” no campo de resumo, título e palavra-chave obteve-se um retorno de 3255 artigos com temporalidade de 1980 a 2022.

A figura 9 apresenta a evolução das publicações referente a pesquisa no decorrer dos anos, verifica-se que a partir do século 21 o tema foi mais amplamente estudado, e com o avanço da tecnologia e interesse pela nanociência a curva de publicações a cerca do tema foi crescente. As áreas de conhecimento no qual estes artigos foram estudados compreendem na maioria as Ciências Agrárias, Química e Bioquímica, Ciência de Materiais e Farmacologia.

Figura 9: Progressão de publicação de artigos, a respeito de óleos essenciais relacionado a nanotecnologia, ao longo dos anos



Fonte: Adaptado de Elsevier, 2022.

Realizando a busca no banco de dados na plataforma Scopus com os termos “nano*” conectado (AND) a “tea tree oil” no campo de resumo, título e palavra-chave

retornou 129 artigos com temporalidade de 2005 à 2022. Desses os termos utilizados nos estudos compreendem, a respeito da tecnologia de nanoencapsulamento, em suma as nanoemulsões e lipossomas e, as nanopartículas e nanocápsulas.

A Tabela 1 apresenta o número de artigos que a pesquisa retornou quando deixou de generalizar a busca pelo termo “nano*” e buscou estratificando pelas tecnologias.

Tabela 1: Quantitativo de publicações de artigos, envolvendo nanotecnologia e melaleuca alternifolia, por tipo de tecnologia de nanoencapsulamento.

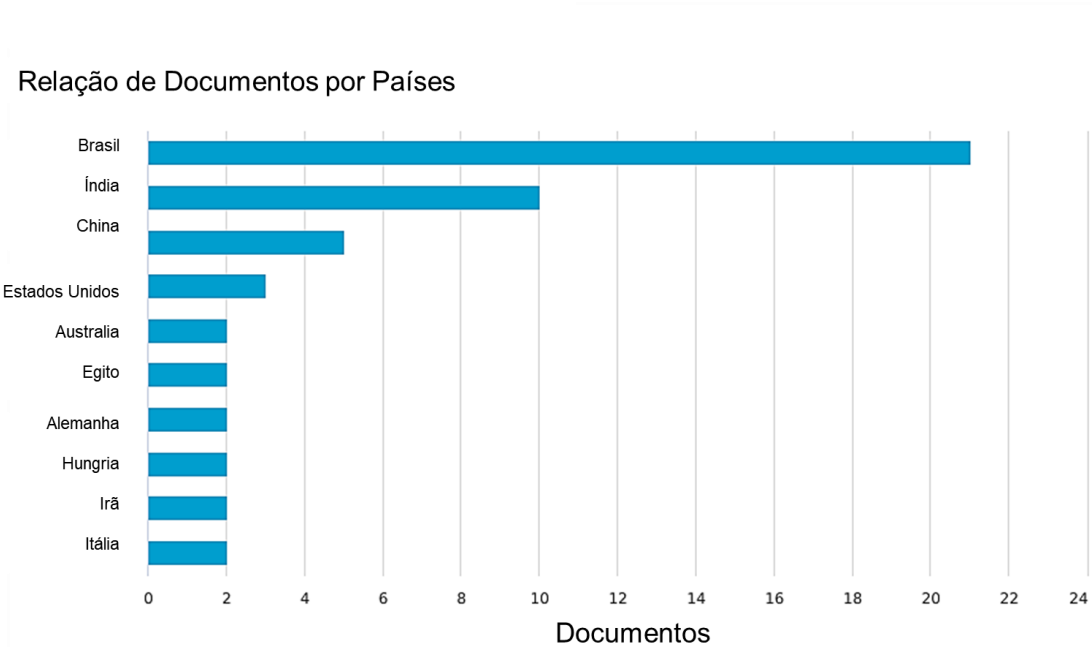
Termo	Retorno artigos
Nanoemulsões	40
Nanopartículas	55
Nanoestruturas	21
Lipossomas	24
Nanocápsulas	13
Nanofibras	13
Nanocarreador	8
Nanofilme	2

Fonte: Autoria Própria, 2022.

A partir dessa enumeração infere-se que, dentre os artigos retornados pela plataforma Scopus, a respeito dos estudos de encapsulamento do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* em escala nanotecnológica, as técnicas de nanoemulsões foram as mais utilizadas. O quantitativo de artigos estratificado no quadro acima soma 47 artigos a mais que o retorno inicial da pesquisa, isso porque alguns termos como “nanoestruturas” e “nanocarreadores” aparecem em conjunto em alguns artigos que tratam das outras tecnologias de nanoencapsulamento.

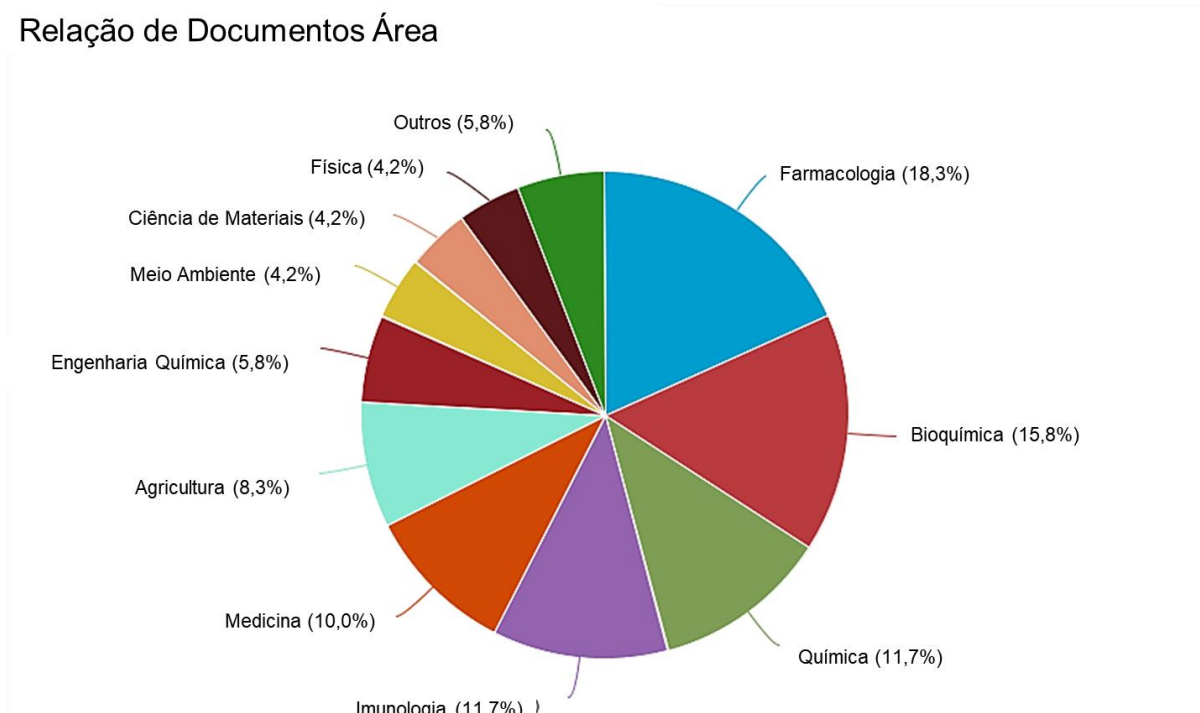
A plataforma Scopus disponibiliza, além da busca a respeito dos principais termos, a possibilidade de se observar os países e as áreas de aplicação, conforme apresentado nas figuras a seguir.

Figura 10: Relação de publicação de artigos, envolvendo nanotecnologia e melaleuca alternifolia, estratificado por países



Fonte: Adaptado de Elsevier, 2022.

Figura 11: Relação de publicação de artigos, envolvendo nanotecnologia e melaleuca alternifolia, estratificado por área de conhecimento.



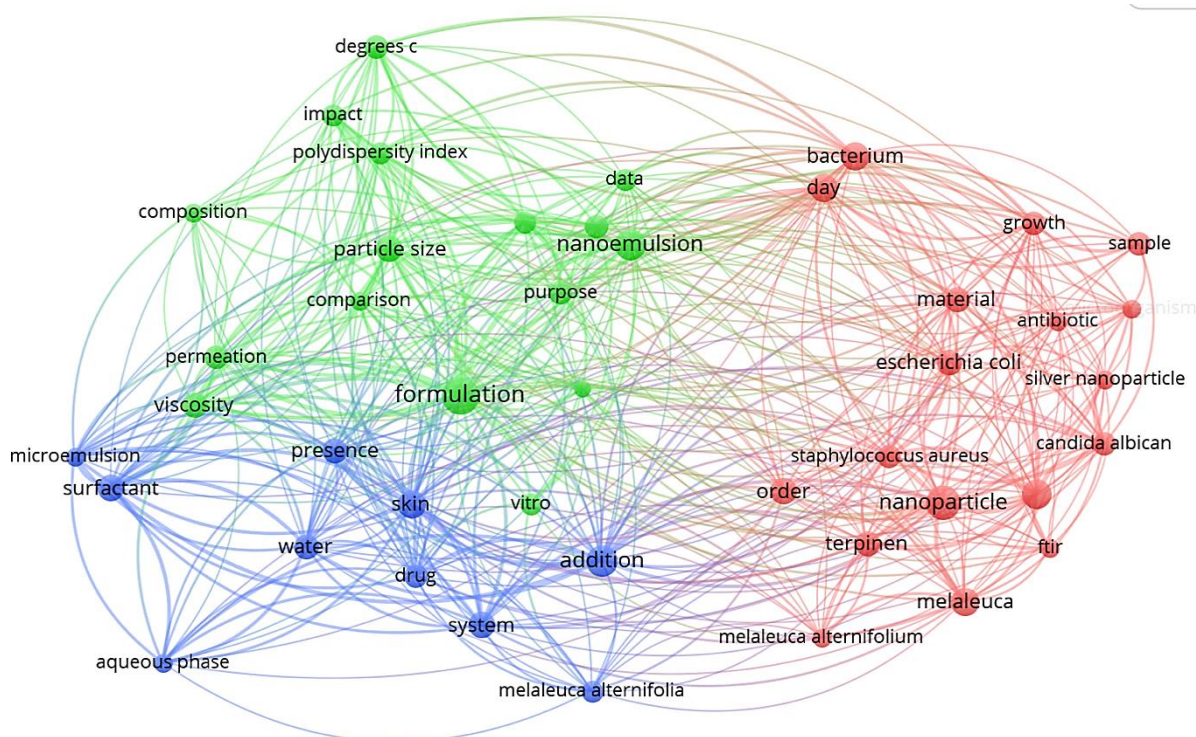
Fonte: Adaptado de Elsevier, 2022.

A partir dessa análise, verifica-se que os países que mais publicaram artigos relacionado a temática são o Brasil com 23 publicações, seguido da Índia com 27, e as áreas mais pesquisadas foram Farmacologia, Bioquímica, Química e Imunologia.

Partindo do levantamento destes artigos partiu-se para a análise bibliométrica por meio do software VOSviewer, que permite a criação de redes de relações de citação, acoplamento bibliográfico, cocitação ou coautoria.

Utilizando o método de contagem binária (2216 termos, mínimo de 5 ocorrências) obteve-se 74 termos com as condições mínimas e destes, 44 termos são relevantes em no mínimo 60% dos artigos selecionados. O mapa de rede bibliométrica a seguir apresenta os termos encontrados na busca bibliográfica e a relação entre eles.

Figura 12: Mapa representativo dos termos encontrados nas buscas bibliográficas.

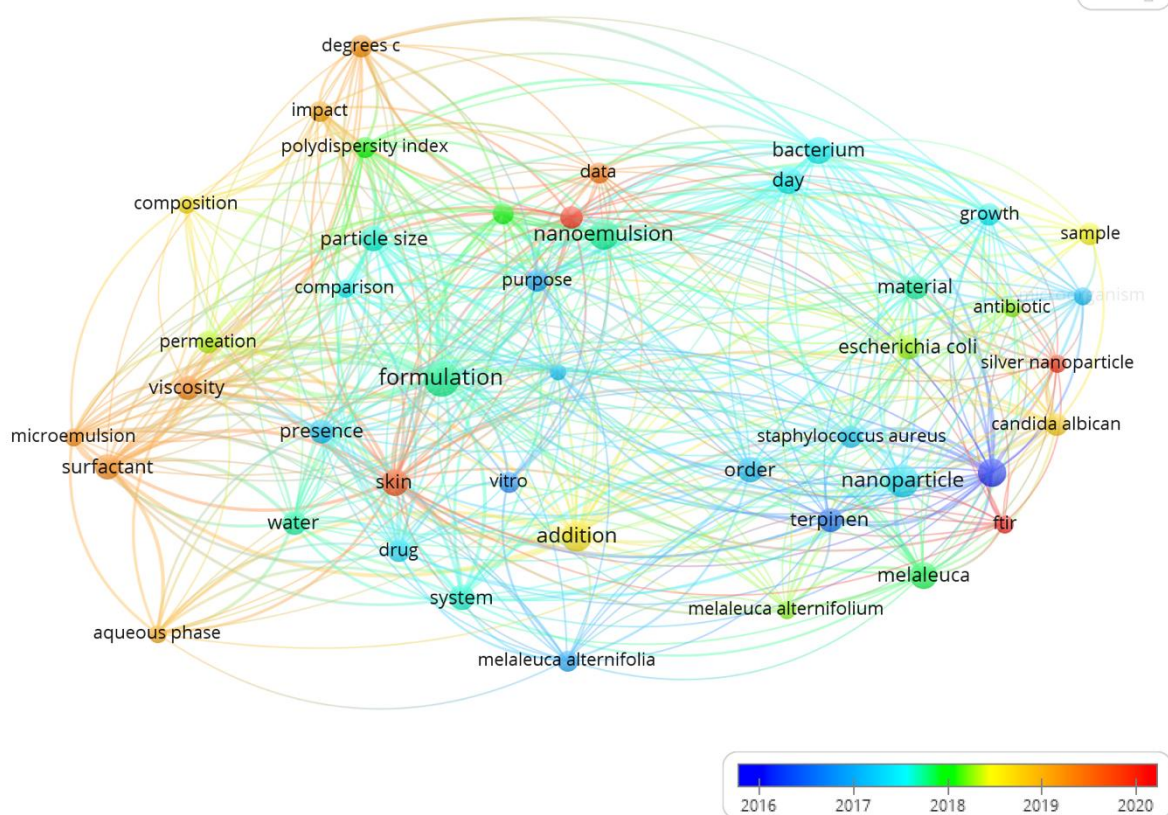


Fonte: Autoria própria utilizando Vosviewer, 2022.

Na Figura 12 é apresentado o mapa de termos no formato de agrupamentos (cluster) obtidos pelo método de associação. Nesta figura observa-se que são encontrados 3 clusters principais interligados entre si. O cluster de cor azul representa o sistema nanoestruturado, o de cor verde características deste sistema, e

observando estes dois clusters verifica-se a sobreposição do termo relacionado a nanoemulsões, e o de cor vermelha os espectros de ação do fitoterápico em estudo.

Figura 13: Rede bibliométrica dos termos analisados, visualizado pelo modo de sobreposição ao longo do tempo.



Fonte: Autoria própria utilizando Vosviewer, 2022.

Na Figura 13 apresentado o mapa de bibliográfico ao longo do tempo, restringindo as datas de 2016-2020, indicado à medida que a cor é mais quente os termos mais recentes desta análise. É possível verificar que termos como pele, nanopartículas de prata e nanoemulsão são os mais recentes.

Dentre os artigos pesquisados, pode-se destacar os artigos de Meihong Cai *et al.* (2021) sobre a Aplicação de nanofibras polissacarídeas de glicirrizina carregadas com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* / nanopartículas de gliadina na preservação de carne, de SiMin Wei *et al.* (2021) a respeito da Caracterização da nanoemulsão de óleo de *Melaleuca alternifolia* e sua toxicidade aguda e subcrônica, assim como o artigo de Barbara Voros-Horvath *et al.* (2020) sobre a Formulação de Emulsões separadoras de

Meihong Cai *et al.* (2021) estudou a aplicação do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (TTO) em nanocarreadores de gliadina, através de seu aprisionamento em nanofibras de polissacarídeos de glicirrizina. Tais nanofibras foram desenvolvidas para posterior desenvolvimento de embalagens inteligentes, as quais visam a atividade antimicrobiana do TTO na inibição do crescimento de *Salmonella typhimurium* na superfície de proteínas.

Foi notável neste estudo a utilização de uma proteína vegetal, a gliadina, extraída do subproduto do amido de trigo com propriedades anfífilas únicas que permitiu sua organizar na formação das nanopartículas, além da incorporação de goma arábica para estabilização do produto. O autor neste estudo, obteve uma incorporação bem sucedida do TTO, estruturas nanoesféricas regulares além da inibição do crescimento microbiano acima de 97% nas proteínas embaladas, pela embalagem inteligente produzida com as nanofibras.

Já no artigo de SiMin Wei *et al.* (2021) foi estudado o emprego de métodos ultrassônicos na preparação de nanoemulsões de TTO, assim como sua caracterização e a análise da toxicidade aguda e subcrônica *in vivo*. A preparação realizada apresentou-se solúvel em água e a estabilidade alcançada torna possível e apropriada a administração do mesmo por via oral, o que vai de confronto as propriedades inerentes aos óleos essenciais.

Além disso as nanoemulsões de TTO apresentaram boa estabilidade e a avaliação de toxicidade oral realizada não revelou efeitos significativos no crescimento e comportamento microbiano, assim como as avaliações hematológicas, histopatológicas e bioquímicas não indicaram efeitos adversos óbvios nos camundongos, com as doses administradas.

Os resultados do estudo mostraram que a dose letal (DL50) oral da nanoemulsão de TTO é 1,95 vezes a do óleo essencial puro, o que sugere que a nanoemulsão de TTO pode ser considerada um potencial agente antimicrobiano, devido ao seu efeito inibitório sobre as bactérias e a toxicidade relativamente menor.

Barbara Voros-Horvath *et al.* (2020) estudou a aplicação sinérgica de um fármaco antifúngico, o Tioconazol, com o óleo essencial de TTO em nanoemulsões de Pickering no tratamento tópico de onicomicose. As emulsões de Pickering são uma alternativa para emulsões tradicionais, sendo dispersões de dois líquidos imiscíveis estabilizados através de partículas sólidas, que, no entanto, devem ter uma interação

com as duas fases (aquosa e oleosa), a fim de formar um ângulo de contato entre as fases, dando origem a gotículas após a agitação que vai formar a emulsão (VOROS-HORVATH *et al.*, 2020; ANSELMO & LEONARDI, 2021).

No estudo de Voros-Horvath *et al.* (2020) foi produzido em conjunto nanopartículas de sílica com tamanho personalizado com superfície parcialmente hidrofóbica utilizadas para estabilizar as nanoemulsões de Pickering. Como formulações de medicamentos de referência, foram empregadas solução etanoica e emulsões convencionais. O impacto antifúngico das nanoemulsões foi estudado usando *Candida albicans* e *Trichophyton rubrum* como os principais patógenos.

As descobertas deste experimento *in vitro* implicam que as nanoemulsões são melhores candidatas à terapia tópica da onicomicose do que a solução etanoica e emulsões convencionais dos medicamentos estudados. O medicamento utilizado teve um forte impacto sinérgico, e quando combinados com um mecanismo eficaz de administração de medicamento, o resultado pode ser uma forma terapêutica potencial para o tratamento tópico da onicomicose.

5.2 Prospecção Tecnológica

Perspectivas acerca do futuro são possíveis por meio de estudos que incorporam a informações contidas no presente e que auxiliam no desenvolvimento de identificar quais são as oportunidades futuras, sendo essas chamadas de metodologias de prospecção Segundo Seralfini, Silva e Araujo (2011), “A prospecção tecnológica pode ser definida como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo”.

A prospecção tecnológica é definida como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos futuros capazes de influenciar de forma significativa à pesquisa, a indústria, a economia ou a sociedade como um todo, bem como sinalizar o que poderá ser um êxito em termos de inovação tecnológica (FFERRAREZI *et al.*, 2013).

A princípio foi avaliado o número de pedidos de patentes depositados por base de dados de acordo com os termos utilizados (“tea tree oil” AND “nano*”), pesquisando nos campos de título, resumo e palavra-chave, utilizando a base de dados Scopus,

que reúne diversas bases internacionais como WIPO, USPTO e Espacenet, como base internacional obteve-se 3.686 resultados para a busca dos termos (“tea tree oil” AND “nano*”).

Observa-se que dentre estas 3.686, 2.597 são patentes depositadas pelos Estados Unidos, o que vale a pena ressaltar é que o processo de depósito de patente neste país é menos burocrático e mais facilitado que no Brasil, por exemplo.

Entretanto após esta análise inicial observou-se que se tratava da totalidade destes termos, assim como na busca bibliográfica. Decidiu-se então refazer a pesquisa modificando o radical do termo pesquisado para as seguintes combinações, as quais retornaram os seguintes resultados: (“tea tree oil” AND “nanoemulsion”) retornou 425 patentes, e (“tea tree oil” AND “nanocapsule”) retornou 494 patentes.

Na pesquisa na base de dados internacional, após um refinamento usando o período de 2022, obteve-se 80 patentes, onde destacam-se a patente US20220105031, depositada por Taha Kumosani *et al.* (2022), descreve o Método para administração da composição lipossomal, o qual descreve a invenção de lipossomas contendo uma emulsão de óleo em água de uma combinação selecionada de pelo menos dez óleos vegetais essenciais diferentes produzidos com fosfolípidios, para tratar doenças ou distúrbios respiratórias.

Porém pela flexibilidade e baixo critério de depósito de patentes dos institutos americanos, esse mesmo autor depositou a patente nº US20220110998 que dispõe de um estado da arte extremamente similar ao mencionado acima, modificando somente o tensoativo e proporção utilizada. Dessa forma mostrando a possibilidade das demais patentes poderem conter também tal similaridade.

Trazendo a pesquisa para a plataforma de depósito de propriedade intelectual no Brasil, o INPI (Instituto Nacional de Propriedade Intelectual) realizou a pesquisa dos seguintes termos no resumo: (nano* AND “óleo essencial”) e (“nano*” AND “melaleuca”). Com a primeira conexão de termos retornou-se 35 patentes e a segunda pesquisa retornou 4 patentes.

A partir da Classificação Internacional de Patentes é possível inferir as áreas de direcionamento do desenvolvimento tecnológico, verifica-se que das 39 patentes retornadas nas duas buscas no INPI estão inseridas na subclasse A61K, que engloba preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, o que demonstra que tal tecnologia é empregado nos produtos farmacêuticos e de higiene pessoal.

6 Conclusões

De acordo com a literatura consultada, o óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) é comprovadamente eficaz para o tratamento de inúmeras doenças e possui atividades fungicida, anti-infeccioso, anti-inflamatório, antisséptico, antiviral, inseticida, bactericida, imune-estimulante, entre outras. Com base na literatura correlata pode-se inferir que o mecanismo de ação do óleo na atividade antimicrobiana é pela perda da integridade e função da membrana celular e a ação anti-inflamatória se dá por meio da redução da produção de citosinas.

Observa-se também que existem limitações associadas a aplicações biológicas de óleos essenciais (OE) como é o caso da alta instabilidade na presença de oxigênio, luz, calor, umidade e metais, o que ocasiona reações de degradação e fotodegradação. Assim, para proteger o OE de condições adversas e resultar numa entrega controlada, com biodisponibilidade e eficácia aprimorada, tem sido desenvolvidos sistemas nanoestruturados biocompatíveis. Com isto, esta revisão vem destacar as principais aplicações terapêuticas deste óleo de melaleuca a fim de estimular novos estudos sobre a empregabilidade do mesmo no tratamento de doenças.

7 Referências Bibliográficas

ANDRADE, Milene Aparecida. Óleos essenciais de *Cinnamodendron dinisii Schwacke* e *Siparuna guianensis Aublet*: composição química, caracterização das estruturas secretoras e avaliação do potencial biológico. Tese (Doutorado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2013, p. 227, 2013.

ANSELMO, Tamiris; LEONARDI, Gislaine Ricci. Desenvolvimento de emulsão de pickering. **XXIX Congresso de Iniciação Científica da UNICAMP**, v. 4, São Paulo, 2021.

BRASIL. Glossário Temático – Práticas Integrativas e Complementares em Saúde. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2018.

BRASIL. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente. Comissão Assessora de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. São Paulo, 2019. 4ª edição.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa – IN nº130, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, ed. 62, seção 1, p. 358, Brasília, 2022.

BORGES, Larissa Pacheco; AMORIM, Víctor Alves. Metabólitos secundários de plantas. **Revista Agrotecnologia**, Iparemi, v.11, n.1, p.54-67, 2020.

CAI, Meihong; *et al.* Application of glycyrrhiza polysaccharide nanofibers loaded with tea tree essential oil/ gliadin nanoparticles in meat preservation. **Food Bioscience**, v. 43, 2021.

CARSON, Christine F.; HAMMER, Katherine A.; RILEY, Thomas V. Melaleuca alternifolia (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 1, p. 50-62, 2006.

CAZAL, Cristiane de Melo. **Nanopartículas poliméricas associadas ao controle de formigas cortadeiras e busca de novas substâncias naturais com atividade antitumoral**. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de Federal de São Carlos, São Carlos, 2011, p. 329.

CHRISTOFOLI, Marcela. **Efeito dos óleos essenciais de *Zanthoxylum rhoifolium* e *Zanthoxylum riedelianum* nanoencapsulados em *Bemisia tabaci* (Gennadius) biótipo B**. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) - Instituto Federal Goiano, Rio Verde, 2014, p.89.

FERREIRA LINS, Renata; *et al.* 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**, v. 497, p. 271-279, 2016.

FONSECA, Said Gonçalves da Cruz. Farmacotécnica de Fitoterápicos. **Fortaleza: Universidade Federal do Ceará**, 2005.

GUIMARÃES, Luiz Gustavo de L., et al. Influência da luz e da temperatura sobre a oxidação do óleo essencial de capim limão (*Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf). **Química Nova**, v. 31, n. 6, 2008.

LAMMARI, Narimane *et al.* Encapsulation of Essential Oils via Nanoprecipitation Process: Overview, Progress, Challenges and Prospects. **Pharmaceutics**, 12(5):431, 2020.

LARANJEIRA, Sofia Pinho. **Nanoencapsulamento de óleo Essencial de *Rosemarinus Officialis* com PEG Estudo feito das massas molares de PEG.** Tese (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2016, p. 67

MARQUES, Elisa Balbi Pinto Marques. **Nanoencapsulação de óleo essencial de cravo em matrizes lipídicas.** Tese (Graduação Engenharia de Alimentos) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017, p.62, 2017.

MONTEIRO, Maria Helena D. A.; et al. Óleos essenciais terapêuticos obtidos de espécies de *Melaleuca* L. (Myrtaceae Juss.). **Revista Fitos**, v. 8, n. 1, p. 1-72, Rio de Janeiro, 2013.

PIRES, Viviane Guimarães Andrade. **Incorporação de nanoemulsões de óleos essenciais de Melaleuca, copaíba e limão em filmes de alginato de sódio para utilização como curativo.** Dissertação (Mestrado em Ciências de Materiais) – Universidade Estadual Paulista, Ilha Solteira, 2016, p.81.

PORTO, Alice Sperandio; ALMEIDA, Igor Vivian de; VICENTINI, Verônica Elisa Pimenta. Nanoemulsões formuladas para uso tópico: estudo de síntese e toxicidade. **Revista Fitos**, v. 14, n.4, p. 513-527, 2020.

PUBCHEM. **Terpinen-4-ol.** Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Terpinen-4-ol>>. Acesso em: 11 de fev. 2022.

RODRIGUES, Angelo Giovani; AMARAL, Ana Cláudia Fernandes. Introdução. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e**

fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

SEGAVE, L. et al. Atividade de nanoformulações de *Melaleuca alternifolia* e terpinen-4-ol em isolados de *Rhodococcus equi*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, p. 221-226, 2015.

SERAFINI, Mairim Russo; SILVA, Gabriel Francisco da; ARAUJO, Adriano Antunes de Souza. Prospecção Tecnológica: *Morinda Citrifolia* e Indústria Farmacêutica. **Revista Gestão, Inovação e Tecnologias**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.22-31, 28 ago. 2011. Universidade Federal de Sergipe.

SILVA, P. A. A.; MEJIA, Dayana Priscila Maia. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (tea tree) para uso como coadjuvante em antissépticos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 4, p. 492-499, 2011.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Artmed Editora, 2017.

VISHWAKARMA, Gajendra Singh et al. Polymeric encapsulates of essential oils and their constituents: A review of preparation techniques, characterization, and sustainable release mechanisms. **Polymer reviews**, v. 56, n. 4, p. 668-701, 2016.

VOROS-HORVATH, Barbara, et al. Formulation of Tioconazole and *Melaleuca alternifolia* Essential Oil Pickering Emulsions for Onychomycosis Topical Treatment. **Molecules**, v. 25, n. 23, 2020.