

Utilização do óleo essencial de TEA TREE (*Melaleuca alternifolia* Cheel) em mulheres com candidíase vulvovaginal: uma revisão sistemática

- | Andreia Cristine **Scalabrin**
- | Michele Monteiro **Sousa**
- | Ana Cristina Castelo Branco **Iudice**
- | Ana Julia Silva **Costa**
- | Nilton Akio **Muto**

RESUMO

Há milênios as plantas aromáticas são utilizadas para tratar enfermidades. No Brasil, uma das principais enfermidades que afetam mulheres é a candidíase. O presente estudo tem como objetivo verificar a utilização do O.E. de Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) como uma alternativa natural no combate ao fungo *Candida albicans* em mulheres com candidíase vulvovaginal. A revisão sistemática foi proposta para agregar evidências clínicas e indicar futuras investigações de implementação das PICS (Práticas Integrativas e Complementares) no SUS como na rede privada. Foi relatado em artigos e livros que tratam os sintomas e tratamentos convencionais sobre a CVV e a composição química e molecular, bem como propriedades terapêuticas e energéticas do O.E. de Tea Tree. Desta forma, conclui-se que a utilização do referido óleo no tratamento e combate da CVV, observando as formas de uso adequadas, é uma prática possível de ser implementada nas redes de saúde pública e privada, visto que há indícios da ação mutagênica de células *in vitro* pelo uso do fluconazol.

Palavras-chave: Candidíase Vulvovaginal, Melaleuca Alternifolia, Fluconazol, Efeitos Mutagênicos.

■ INTRODUÇÃO

A existência das plantas aromáticas tem registros em diferentes partes do mundo há mais de 40 mil anos (BALDOUX, 2018). Essa autora descreve detalhes dos registros do emprego dessas plantas por aborígenes da Austrália para tratar afecções respiratórias com fumigação que evoluiu para a inalação, bem como a confecção de pastas e unguentos à base de argila e de folhas de Tea Tree (*Melaleuca alternifolia* Cheel) para machucados ou feridas na pele. Ela também traz informações dos povos indianos, chineses, egípcios, gregos, árabes que deixaram suas contribuições sobre o uso das plantas aromáticas pelo mundo e, foram os franceses que nomearam o uso dos aromas naturais advindos dessas plantas como Aromaterapia.

O termo teve sua grande repercussão com o químico René Maurice Gatefossé na década de 1920 em que ele percebeu os efeitos da cicatrização proeminente dos efeitos do óleo essencial de lavanda após queimar sua própria mão (MORETTO, BUENO E MORAIS, 2015).

No Brasil, a Aromaterapia faz parte das 29 Práticas Integrativas e Complementares (PICs) implementadas pelo Ministério da Saúde (MS) em 2018. Sendo uma terapia holística, que se utiliza das propriedades dos Óleos Essenciais (O.E.) 100% puros, que atuam no equilíbrio integral do ser, o que vem ao encontro com o que a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza como saúde: “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afecções e enfermidades” (ANS, 2018).

De acordo com o Ministério da Saúde,

As Práticas Integrativas e Complementares (PICS) são tratamentos que utilizam recursos terapêuticos baseados em conhecimentos tradicionais, voltados para prevenir diversas doenças como depressão e hipertensão. Em alguns casos, também podem ser usadas como tratamentos paliativos em algumas doenças crônicas [...] Evidências científicas têm mostrado os benefícios do tratamento integrado entre medicina convencional e práticas integrativas e complementares. Além disso, há crescente número de profissionais capacitados e habilitados e maior valorização dos conhecimentos tradicionais de onde se originam grande parte dessas práticas (BRASIL, 2020).

É importante dizer que o conhecimento popular tem trazido grande contribuição para divulgação do uso de plantas no tratamento de doenças (OLIVEIRA *et al*, 2011).

Em consonância com esse avanço das PICs, tem aumentado o interesse por medicamentos alternativos nas últimas décadas, na maior parte deles proveniente de extratos naturais, desencadeando busca pela validação do uso desses medicamentos, visto os efeitos terapêuticos favoráveis *in vitro* e *in vivo* (CARSON *et al*, 2006). Sendo assim, a Aromaterapia tem um papel efetivo nos tratamentos funcionando como complemento ou alternativa a medicamentos convencionais.

Desta forma, a possibilidade de comprovar através de revisão sistemática a eficiência e eficácia do uso da aromaterapia com aplicação do O.E. de Tea Tree (*Melaleuca arternifolia*) em candidíase vulvovaginal traria benefícios à população como alternativa natural de combate a infecção por *Candida albicans* e a gestão em saúde com vistas a fomentar a implantação em alguns municípios e implementação em outros das Práticas Complementares e Integrativas no Pará. Uma vez que as PICs no Pará ainda são bastante insipientes em grande parte por desconhecimento e insegurança por parte dos gestores em saúde, profissionais e da própria população.

Tendo em vista que a abordagem deste estudo é a ação do fungo *Candida albicans* em mulheres e que o alopático mais usado é o fluconazol, que causa mutações genéticas, é importante informar que o número de infecções clínicas em todo o mundo por *Candida albicans* aumentou consideravelmente nos últimos anos, e a incidência de resistência às terapias antifúngicas tradicionais também está aumentando (LAI *et al*, 2008). Do mesmo modo, a toxicidade relacionada a medicamentos e seus efeitos deletérios, interações medicamentosas significativas e biodisponibilidade insuficiente dos antifúngicos convencionais, incentivaram a busca de novas alternativas entre produtos naturais.

Dessa forma, o O.E. de Tea Tree (TTO, em inglês) apresenta propriedades antifúngicas e tem sido usado comumente para diversos fins terapêuticos: em produtos na odontologia, principalmente os destinados à redução de placa, gengivite, periodontite e carie dentária (FILOGÔNIO *et al*, 2011) e no combate a infecções de Candidíase vulvovaginal (HAMMER *et al*, 2004), ambas causadas pelo fungo *Candida albicans*.

Diante disso, essa revisão sistemática tem como objetivo verificar a utilização do O.E. de Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) como uma alternativa natural no combate ao fungo *Candida albicans* em mulheres com candidíase vulvovaginal.

■ CANDIDÍASE VULVOVAGINAL (CVV)

CVV é um distúrbio ocasionado pelo crescimento anormal de fungos do tipo leveduras na mucosa do trato genital feminino. Trata-se de uma infecção de vulva e vagina, causada por leveduras comensais que habitam a mucosa vaginal bem como as mucosas digestiva e respiratória. Essas leveduras podem-se tornar patogênicas quando o sítio de colonização do hospedeiro passa a ser favorável ao seu desenvolvimento (ÁLVARES *et al*, 2007, p. 321).

Fungos do gênero *Candida* são heterogêneos em suas características morfofuncionais, englobando em torno de 200 espécies de leveduras, que vivem normalmente nos mais diversos nichos corporais, como orofaringe, cavidade bucal, dobras da pele, secreções brônquicas, vagina, urina e fezes (ÁLVARES *et al*, 2007). “Cerca de 80% a 90% dos casos são devidos à *Candida albicans* e de 10% a 20% a outras espécies (*C.*

tropicalis, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*)” (BRASIL, 2015, p. 56). Estes fungos são habitantes comensais do trato gastrointestinal e geniturinário da espécie humana. A maioria dos indivíduos desenvolve defesas imunológicas que impedem de sua proliferação e progressão para o desenvolvimento de candidíase localizada ou disseminada.

Sobre a transmissão, a relação sexual não é a principal forma de transmissão, visto que esses microrganismos podem fazer parte da flora endógena em até 50% das mulheres assintomáticas (BRASIL, 2015), o que pede uma investigação criteriosa pelos médicos.

A incidência de CVV varia, indo de aproximadamente 25% na população feminina em geral a 42% entre mulheres adolescentes (HOLANDA *et al*, 2007). Estes mesmos autores discutem que em um estudo comparativo, foi observada uma incidência de 35,5% para as mulheres sintomáticas e de 15% para as assintomáticas de um grupo controle.

A CVV é um dos diagnósticos mais frequentes em ginecologia, sendo o tipo mais comum de vaginite aguda nos países tropicais (HOLANDA *et al*, 2007). Estima-se que a maioria das mulheres (75%) apresentará ao menos um episódio da infecção no decorrer de sua vida e 40% terão um segundo episódio sendo que algumas mulheres (3%-5%) apresentarão candidíase vulvovaginal recorrente, que se caracteriza pela apresentação de pelo menos quatro episódios em um ano (CARVALHO *et al*, 2003).

A CVV tem sido considerada um importante problema de saúde pública pelo quantitativo de mulheres que são acometidas anualmente e por vezes em repetição. É uma patologia que causa grande desconforto, interferindo nas relações sexuais e afetivas e ainda prejudicando o desempenho laboral. Neste contexto, verifica-se que o corrimento vaginal é uma das queixas ginecológicas mais frequentes na Atenção Primária do Estado do Pará e entre elas encontra-se a CVV causada pelo fungo *Candida albicans*.

Neste sentido, o Ministério da Saúde descreve os sinais e sintomas da CVV:

Os sinais e sintomas podem se apresentar isolados ou associados, e incluem: Prurido vulvovaginal (principal sintoma, e de intensidade variável); Disúria; Dispareunia; Corrimento branco, grumoso e com aspecto caseoso (“leite coalhado”); Hiperemia; Edema vulvar; Fissuras e maceração da vulva; Placas brancas ou branco-acinzentadas, recobrimdo a vagina e colo uterino. Existem fatores que predispõem à infecção vaginal por *Candida sp.*, entre os quais podem-se destacar: Gravidez; Diabetes *mellitus* (descompensado); Obesidade; Uso de contraceptivos orais; Uso de antibióticos, corticoides, imunossupressores ou quimio/radioterapia; Hábitos de higiene e vestuário que aumentem a umidade e o calor local; Contato com substâncias alergênicas e/ou irritantes (ex.: talcos, perfumes, sabonetes ou desodorantes íntimos); Alterações na resposta imunológica (imunodeficiência), incluindo a infecção pelo HIV (BRASIL, 2015, p. 57).

Há diferentes justificativas para o desenvolvimento da CVV. De acordo com Álvares *et al* (2007), do ponto de vista do hospedeiro, a colonização prévia por levedura e a posterior

diminuição da capacidade de resposta imunológica observada em doenças imunossupressoras, diabetes *mellitus*, gestantes e usuárias crônicas de corticoides parecem favorecer a infecção.

Carvalho *et al* (2003) afirmam que o uso de anticoncepcionais orais, antibióticos e as várias formas de imunodeficiência podem estar envolvidos no desencadeamento destes episódios de infecção de repetição. Estes autores complementam ainda que do ponto de vista imunológico, as mucosas do trato respiratório superior e genital inferior são muito semelhantes, sugerindo a ocorrência de mecanismos similares de reação de hipersensibilidade.

Em algumas situações específicas onde ocorrem deficiências imunológicas, como por exemplo, o uso crônico de corticosteróides ou pacientes com AIDS, podem proliferar causando doenças de alta gravidade (BRASIL, 2016).

Além disso, a CVV apresenta uma relação proximal com o processo carcinogênico. O estudo de Souza (2016) caracterizou e relacionou as leveduras do gênero *Candida* isoladas das mucosas oral e vaginal de mulheres com lesões causadas por Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco para câncer de colo de útero. Neste sentido, Moss e Blaser (2005) verificaram que as inflamações recorrentes facilitam a proliferação celular, ajudam no crescimento de células malignas, liberam citocinas, quimiocinas, radicais livres, entre outros fatores, o que indica que uma paciente com microbiota anormal podem ocorrer mais alterações celulares do que em pacientes com microbiota normal. Para Hooper *et al* (2009), um forte argumento para o papel carcinogênico de *Candida spp* é a produção de carcinógenos como a formação de potentes carcinogenios N-nitroso- benzilmetilamina (NBMA) e o acetaldeído. Além disso, as proteinases e mediadores pro-inflamatórios produzidos por *Candida spp*. também podem contribuir indiretamente para a carcinogênese, degradando as proteínas da superfície da membrana e componentes da matriz extracelular (HETTMAN *et al*, 2016).

E ainda para Kharadi *et al* (2016) um desequilíbrio entre *Candida albicans*, fatores de virulência e defesas do hospedeiro geralmente devido a defeitos no sistema imunológico fazem com que *Candida albicans* colonize, penetre e danifique os tecidos hospedeiros. Esses autores afirmam que a *Candida* tem capacidade para induzir câncer de boca diretamente produzindo compostos cancerígenos como nitrosaminas.

No que se refere ao tratamento com o uso de alopáticos, um dos medicamentos convencionais utilizados para Candidíase vulvovaginal é o fluconazol. Esta droga é um composto mais conhecido entre os triazóis, sendo considerada uma opção habitual no tratamento de infecções fúngicas sistêmico-específicas (FICA, 2004). Este medicamento tem amplo espectro de ação, incluindo espécies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Paracoccidioides* (SANTOS JR *et al*, 2005). O fluconazol é indicado como tratamento via oral tanto nos casos

de primeira incidência quanto para casos de recorrência e contraindicado durante a gestação e lactação (BRASIL, 2015).

Os efeitos adversos presentes em alguns pacientes submetidos à terapia com fluconazol são náuseas, dor abdominal, vômitos, diarreia, cefaleia e, raramente, hepatotoxicidade, dermatite esfoliativa, anafilaxia, plaquetopenia e leucopenia (FICA, 2004).

No que se refere ao uso habitual do fluconazol, se torna uma informação preocupante, já que a Candidíase vulvovaginal e bucal são muito comuns no Brasil, assim como os demais casos em que o fluconazol é utilizado, principalmente quando estudos verificam os efeitos mutagênicos e carcinogênicos do Fluconazol. A preocupação acerca dessas implicações induzidas por fármacos sobre a população humana é cada vez maior.

Neste sentido, no estudo de Silva (2016), as diferentes concentrações testadas do princípio ativo e da cápsula do Fluconazol demonstraram poder interferir no processo de proliferação, o qual dispõe de vários alvos moleculares passíveis de sofrer interferência, como os que envolvem a manutenção da estrutura da molécula de DNA. Não obstante, o estudo revela que os excipientes do Fluconazol, que são aparentemente inertes, quando adicionados ao mesmo, induziram maior potencial genotóxico que o princípio ativo *per se*.

Em relação aos resultados encontrados para o teste com a cápsula do Fluconazol, as duas maiores concentrações testadas (60 µg/mL e 120 µg/mL) apresentaram um índice de dano de DNA aproximadamente 1,5 vez maior em relação ao encontrado no controle negativo. Quanto a citotoxicidade, os resultados obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular em leucócitos humanos expostos às diferentes concentrações do princípio ativo e da cápsula do Fluconazol demonstraram que as maiores concentrações testadas da cápsula do Fluconazol (60-120 µg/mL), reduziram significativamente a viabilidade das células quando comparados ao controle negativo ($p < 0,0001$).

E para ratificar os efeitos negativos do fluconazol em células temos o estudo de Correa *et al* (2018) em células de rim de macaco verde africano (Vero) que foram expostas *in vitro* a diferentes concentrações de Fluconazol e foram avaliadas quanto a diferentes parâmetros, tais como: citotoxicidade (ensaio MTT e morte celular por corantes fluorescentes), genotoxicidade / mutagenicidade. Os resultados do MTT mostraram que a viabilidade celular diminuiu à partir da concentração de Fluconazol. O Fluconazol também induziu necrose com relação à genotoxicidade / mutagenicidade. Os resultados mostraram que o Fluconazol aumentou significativamente o índice de dano ao DNA (Ácido Desoxirribonucleico).

Diante disso, há a necessidade do Sistema de Saúde brasileiro oferecer alternativas naturais para o combate a CVV introduzindo dentro das PICs opções de tratamentos complementares. Neste sentido o O.E. de Tea Tree tem se mostrado eficiente para a cura de *Candida albicans*.

■ ÓLEO ESSENCIAL DE TEA TREE (*MELALEUCA ALTERNIFOLIA* CHEEL)

Espécies da família Myrtaceae encontram-se distribuídas em regiões tropicais e subtropicais, sendo divididas em duas subfamílias: Myrtoidea, de ampla ocorrência na América tropical e Leptospermoideae, que ocorre, principalmente, na Austrália, Malásia e Polinésia. O gênero *Melaleuca*, pertencente à subfamília Leptospermoideae, inclui aproximadamente 100 espécies nativas da Austrália e Ilhas do Oceano Índico. *Melaleuca alternifolia* Cheel é comumente conhecida na Austrália como “árvore de chá”, florescendo principalmente em áreas de pântano, próximas de rios (VIEIRA *et al*, 2004, p. 536).

Entre as suas principais indicações terapêuticas está o uso para combater infecções vaginais como vaginite, vulvite, herpes genital, displasia do colo uterino e condilomas (BALDOUX, 2018). Esta autora explica que:

Associado a antifúngicos de síntese, o eugenol dos óleos essenciais que o contêm afeta cepas fúngicas multirresistentes, como *Candida*, *Aspergillus* e outras, não só causando a diminuição drástica de ergosterol e a conseqüente lesão da membrana celular dos fungos, mas também bloqueando totalmente a formação do seu tubo germinativo, que dá origem ao micélio do fungo e é representativo de sua capacidade invasiva (BALDOUX, 2018, p. 95).

Composição química e molecular

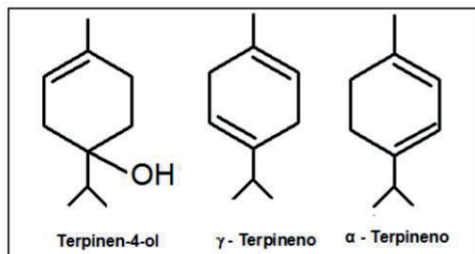
Um dos fatores que determinam a constituição dos óleos essenciais é a presença dos átomos de C, H, O, N, P e S, os quais formam os componentes como os terpenos. “Os terpenos são hidrocarbonetos aromáticos voláteis e podem ser considerados polímeros de isopreno, que possui a fórmula C_5H_8 ” (CARSON, HAMMER e RILEY, 2006, p. 50).

O óleo essencial de Tea Tree, de forma geral, é composto por hidrocarbonetos terpenos, principalmente monoterpenos, sesquiterpenos e seus álcoois associados. Especificamente, este O.E. possui em sua composição bioquímica Álcoois Terpênicos, que podem variar de 30 a 50%: terpinen-4-ol, -terpineol; 30% de Terpenos: p-cimeno, terpinemos, terpinoleno; 5% de Sesquiterpenos: aromadendreno e cardineno; 5 a 10% de Óxidos terpênicos: 1,8-cineol (BALDOUX, 2018). O terpinen-4-ol é o componente individual mais abundante no O.E. de Tea Tree (LI *et al*, 2016), sendo o principal agente antifúngico responsável pelo combate as infecções de *Candida albicans* e também funcionam como reguladores imunitários em que aumentam ou diminuem as imunoglobulinas conforme estiverem em falta ou em excesso (BALDOUX, 2018). Este constituinte do Tea Tree é um composto natural com atividades antimicrobianas e imunomoduladoras (RAMAGE *et al*, 2012).

As atividades antifúngicas atribuídas ao Tea Tree tem como principais constituintes o terpinen-4-ol, seguido pelo γ -terpineno e α -terpineno (Figura 1).

Segundo Jesus *et al* (2007, p. 67) “o 4-terpineol, quando usado de forma isolada, apresenta resultados semelhantes ao óleo puro, e de forma ainda mais efetiva. Quanto maior o teor de 4-terpineol, melhor sua ação antimicrobiana.”

Figura 1. Estrutura química dos principais constituintes do O.E. de Tea Tree.



Fonte: Mirante (2015).

Propriedades terapêuticas

Os critérios de qualidade das propriedades dos O.E. devem passar pela composição bioquímica ideal e integral das essências, exatamente como sintetizadas na natureza sem terem sido modificadas ou reconstituídas pelo homem (BALDOUX, 2018).

O Tea Tree tem um largo espectro de ação anti-infeccioso, imunomodulador, analgésico, anti-inflamatório, radioprotetor (BALDOUX, 2018) de suas moléculas terpênicas e aromáticas, o que constitui suas propriedades terapêuticas. Entre elas destacamos a propriedade antifúngica responsável pelo combate a CVV. De acordo com Baldoux (2018), “a ação dos óleos essenciais antifúngicos opera tanto sobre as membranas celulares e as estruturas endomembranárias dos fungos quanto sobre a produção de toxinas secretadas por eles” (BALDOUX, 2018, p. 94).

Os óleos essenciais antifúngicos perturbam a permeabilidade celular dos fungos. Colocando-se entre as cadeias lipídicas que constituem as membranas plasmáticas dos fungos, esses óleos bloqueiam a produção de ergosterol, o que diminui a permeabilidade das membranas e, conseqüentemente, deformar-lhes a superfície, fazendo diminuir fortemente a capacidade dos fungos aderirem as mucosas humanas. A virulência e a capacidade contaminante desses patógenos ficam, então diminuídas (BALDOUX, 2018, p. 95).

Propriedade energéticas

Segundo Eidson (2019), a energia do Tea Tree expande todos os chacras e os alinha com o chacra da coroa, estabelecendo novas convicções e normas sociais. A autora explica que uma energia relaxante domina o estresse mental e os pensamentos que mantêm a realidade da separação, em que o corpo de luz se expande, refletindo o esplendor da Alma, em

contraste com o nosso eu sombrio e sua densidade feita de medos. É um óleo fundamental para limpar o campo energético.

Toxicidade

De acordo com os autores HAMMER *et al* (2006) o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, também conhecido como óleo da árvore do chá, está amplamente disponível e foi investigado como um agente antimicrobiano, anti-inflamatório e anticâncer alternativo. Embora essas propriedades sejam cada vez mais bem caracterizadas, existem dados relativamente limitados sobre a segurança e a toxicidade do óleo.

Dados publicados indicam que o Tea Tree é tóxico se ingerido em doses mais altas e também pode causar irritação na pele em concentrações mais altas em que as reações alérgicas ocorrem em indivíduos predispostos e podem ser devidas aos vários produtos de oxidação formados pela exposição do óleo à luz e/ou ao ar (HAMMER *et al*, 2006). Esses mesmos autores indicam que as reações adversas podem ser minimizadas evitando a ingestão, aplicando apenas óleo diluído topicamente e usando óleo que foi armazenado corretamente. Dados de componentes individuais sugerem que o Tea Tree tem potencial para ser tóxico para o desenvolvimento se ingerido em doses mais altas; no entanto, seus componentes não são genotóxicos. Os dados limitados de ecotoxicidade disponíveis indicam que o TTO é tóxico para algumas espécies de insetos, mas são necessários mais estudos.

■ MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática foi o método escolhido para alcançarmos o objetivo proposto pelo artigo de agregar evidências de pesquisa para guiar a prática clínica além de indicar novos rumos para futuras investigações de implementação das PICS no SUS e áreas particulares. Além de dar base para tomada de decisões em gestão em saúde e práticas clínicas dos profissionais de saúde baseado em evidências científicas.

Para a elaboração dessa revisão sistemática da literatura utilizamos os bancos de dados PUBMED, BVS e EPIVNET sendo utilizados os termos chaves “tea tree oil” e “candidiasis vulvovaginal” e consideraremos publicações entre os anos de 2000 até 2020.

As seguintes etapas foram seguidas: (1) elaboração da pergunta de pesquisa (pré-projeto); (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados; (7) avaliação da qualidade das evidências; e (8) redação dos resultados (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Quanto às discussões e resultados encontrados estão apresentados em quadros demonstrativos a seguir com as devidas discussões.

■ RESULTADO E DISCUSSÃO

Existem diversas espécies vegetais mundiais usualmente utilizadas como antifúngicos. Isso se dá principalmente devido a grandiosa biodiversidade existente no mundo.

No intuito de obter melhores resultados e direcionamento das pesquisas, os autores deste artigo elaboraram utilizando-se das palavras-chave: tea tree oil, *Melaleuca alternifolia*, candidíase vulvovaginal. Com esta orientação obteve-se estudos conforme os quadros 1, 2, 3 e 4 relacionados a seguir:

Quadro 1. Informativo Estatístico das Referências utilizadas na pesquisa.

Fontes	Quantidade Consultados	Seleção				Total	Exclusão
		Aromaterapia	O.E. de Tea Tree	Candidíase vulvo-vaginal	Fluconazol		
Livros	04	02	01	-	-	03	01
Teses	02	-	-	-	02	01	01
Dissertações	03	-	01	01	-	02	01
Artigos	44	02	19	08	01	30	14
TCC*	01	01	-	-	-	01	00
Total	54	05	20	05	03	37	17

Fonte: Elaborado pelos autores; *Trabalho de Conclusão de Curso.

Este quadro demonstra as fontes pesquisadas, as quais totalizaram 54 referências das quais foram selecionadas somente 37 unidades entre livros, teses, dissertações, TCC e artigos. As demais fontes foram excluídas por não atender a critérios de seleção, sendo um livro, uma tese, uma dissertação e 14 artigos, totalizando 17 unidades.

O O.E. de *Melaleuca alternifolia* é considerado uma alternativa a medicamentos alo-páticos. “Experiências da Universidade de Hacettepe, Turquia, demonstraram que esse óleo é eficaz tanto para a candidíase normal, mas também para a candidíase resistente aos medicamentos usualmente utilizados como o fluconazol” (AROMALANDIA, 2003).

Quadro 2. Demonstrativo do resultado da pesquisa realizada pelos autores sobre a Candidíase vulvovaginal.

Autores	Ano	Objeto de Estudo	Objetivo	Principais Resultados
CARVALHO <i>et al</i>	2003	Anticorpos que fortalecem a imunidade contra a doença.	Determinar níveis de anticorpos IgA, IgE, IgG e subclasses (IgG1, IgG4) específicos a <i>C. albicans</i> no soro e lavado vaginal de mulheres com ou sem candidíase vulvovaginal para avaliar o papel destes anticorpos na imunopatogênese desta doença.	Os resultados indicam resposta acentuada de IgA, IgG1 e IgG4 anti- <i>C. albicans</i> no lavado vaginal de mulheres sintomáticas com cultura positiva, sugerindo importante papel destes anticorpos na resposta imune local estimulada pela presença do fungo.
HOLANDA <i>et al</i>	2007	Sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante por <i>Candida albicans</i> .	Analisar pacientes com candidíase vulvovaginal quanto a sintomatologia, fatores de risco e resultados da cultura anal, identificar a frequência de <i>C. albicans</i> e não <i>C. albicans</i> e correlacionar as colonizações anal e vaginal.	A espécie mais frequente foi <i>C. albicans</i> em 69% dos casos. A chance de uma paciente com colonização anal positiva de apresentar positividade vaginal concomitante foi 2,8 e 4,9 vezes maior, respectivamente, para <i>Candida spp</i> e <i>C. albicans</i> . A chance de uma paciente com cultura anal positiva para <i>C. albicans</i> de apresentar resultado vaginal positivo foi 3,7 vezes maior quando comparada a espécies não <i>C. albicans</i> .
ALVARES <i>et al</i>	2007	Fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras	Ampliar os conhecimentos sobre candidíase vulvovaginal e Caracterizar e abordar o ponto de vista das influências do hospedeiro e dos fatores de virulência dos agentes causais da infecção, principalmente <i>C. albicans</i> , visando identificar a sua importância nessa patologia.	Tanto fatores predisponentes locais como sistêmicos do hospedeiro podem contribuir para a invasão por <i>Candida sp</i> . Sua intensa multiplicação no canal vaginal é favorecida por uma série de fatores predisponentes abordados.

Fonte: Elaborado pelos autores

Quadro 3. Demonstrativo do resultado da pesquisa realizada pelos autores sobre o uso do fluconazol para o tratamento de *Candida albicans*.

Autores	Ano	Objeto de Estudo	Objetivo	Principais Resultados
DALWAI <i>et al</i>	2014	Comparação da ação antifúngica do Fluconazol, gluconato de clorexidina e o Tea Tree	avaliar e comparar a ação antifúngica do fluconazol, gluconato de clorexidina e óleo de tea tree sobre a resina base de prótese polimerizada por calor, que foi previamente contaminados com <i>C. albicans</i> .	A clorexidina e o O.E. de Tea Tree inibiram a <i>Candida</i> até o 14º dia, enquanto o efeito antifúngico do fluconazol não foi significativo após o sétimo dia. Desta forma, o O.E. de Tea Tree e o gluconato de clorexidina são mais eficazes que o fluconazol na inibição Crescimento de <i>C. albicans</i> em resina acrílica polimerizada a quente.
SILVA	2016	Efeitos do Fluconazol	Avaliar os efeitos genotóxicos e citotóxicos <i>ex vivo</i> do antifúngico fluconazol.	Para o teste com a cápsula do Fluconazol, as duas maiores concentrações testadas (60 µg/mL e 120 µg/mL) apresentaram um índice de dano de DNA aproximadamente 1,5 vez maior em relação ao encontrado no controle negativo. Quanto a citotoxicidade as maiores concentrações testadas da cápsula do Fluconazol (60-120 µg/mL), reduziram significativamente a viabilidade das células.
CORREA <i>et al</i>	2018	Efeitos citotóxicos e genotóxicos do Fluconazol	Avaliar os possíveis efeitos citotóxicos e genotóxicos induzidos pelo antifúngico Fluconazol <i>in vitro</i> em linhagem de rins de macaco verde africano (Vero).	A viabilidade celular diminuiu à partir da concentração de Fluconazol, o qual também induziu necrose. Com relação à genotoxicidade / mutagenicidade, o Fluconazol aumentou significativamente.

Fonte: Elaborado pelos autores

Observa-se nesses estudos que o Fluconazol pode causar efeitos mutagênicos nas mulheres. Diante disso, há a necessidade de pensar em alternativas para que as mulheres

não fiquem expostas a medicamentos que causam danos aos organismos e, consequentemente, podendo acarretar em outras doenças de difícil tratamento e cura como o câncer.

Com isso, identificou-se que Sharma e Hegde (2014, p. 372) obtiveram resposta positiva para o Tea Tree ao compararem a atividade antifúngica do O.E. de *Melaleuca alternifolia* com a do Fluconazol: “Embora ambos mostrassem atividade antifúngica comparável às 24 horas contra *C. albicans*, o fluconazol a perdeu completamente até o dia 7, enquanto o óleo de melaleuca reteve substancialmente sua ação antifúngica”.

Estes estudos mostram a efetividade do TTO em comparação ao fluconazol implicando em uma alternativa ao tratamento convencional habitualmente utilizado. Desta forma, sugerir às gestões municipais a efetivação dessa Terapia Natural para o tratamento da CVV nas unidades do SUS, bem como à administração de centros de saúde particulares.

Quadro 4. Demonstrativo do resultado da pesquisa realizada pelos autores sobre o uso terapêutico do O.E. de Tea Tree e outros O.E. em infecções por *Candida albicans*.

Autores	Ano	Objeto de Estudo	Objetivo	Principais Resultados
HAMMER <i>et al</i>	2004	Verificação do mecanismo de ação.	Investigar o mecanismo de ação do óleo de tea tree e seus componentes contra <i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> e <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	Os dados deste estudo sustentam a hipótese de que o óleo e os componentes da árvore do chá exercem suas ações antifúngicas alterando as propriedades da membrana e comprometendo as funções associadas à membrana.
MONDELLO <i>et al</i>	2006	Investigações sobre as propriedades antifúngicas.	Investigar a atividade anti- <i>Candida in vitro</i> e <i>in vivo</i> de dois constituintes bioativos críticos do TTO, o terpinen-4-ol e o 1,8-cineol.	As concentrações fungicidas de terpinen-4-ol foram equivalentes à atividade candidastática. No modelo de infecção vaginal em ratos, o terpinen-4-ol foi tão ativo quanto o TTO na aceleração da depuração da vagina de todas as cepas de <i>Candida</i> examinadas.
SHARMA e HEGDE	2014	Comparação da ação do Tea Tree e Fluconazol	Comparar a atividade antifúngica do óleo de melaleuca <i>alternifolia</i> e fluconazol misturados com um condicionador de tecido.	Trinta por cento p/p de óleo de melaleuca foi o mais eficaz ($p < 0,001$) e superior a 5% de fluconazol no Visco-gel, pois retinha atividade antifúngica substancial (MID), mesmo no dia 7, quando o fluconazol havia perdido seu antifúngico completamente como evidenciado pelo rebrota de <i>C. albicans</i> no dia 7.
OLIVEIRA e NASCIMENTO	2019	Comparação de entre cinco O.E. na atividade antifúngica	Avaliar a ação <i>in vitro</i> dos O.E. de <i>Copaifera officinalis</i> , <i>Eugenia caryophyllata</i> , <i>Melaleuca alternifolia</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> e <i>Thymus vulgaris</i> frente a fungos causadores de onicomicose.	O potencial antifúngico dos O.E. avaliados confirmou a atividade sobre o crescimento microbiano de leveduras <i>Candida albicans</i> obtendo destaque expressivo para os O.E. <i>Eugenia caryophyllata</i> , <i>Melaleuca alternifolia</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> , e <i>Thymus vulgaris</i> .

Fonte: Elaborado pelos autores

Oliveira e Nascimento (2019), verificaram a atividade antifúngica dos óleos essenciais de *Copaifera officinalis* (Copaíba), *Eugenia caryophyllata* (Cravo), *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree), *Rosmarinus officinalis* (Alecrim) e *Thymus vulgaris* (Tomilho) frente a fungos causadores de onicomicose, o quais foram avaliados *in vitro* na proporção de 100%, 25%, 5% sobre as cepas fúngicas tendo o fluconazol como controle. Estes autores identificaram que

Para a levedura *Candida albicans* a efetividade de inibição é caracterizada pela formação de halos de inibição de crescimento microbiano em que se ressalta a efetividade de inibição em todas as proporções do óleo essencial

Eugenia caryophyllata, sendo que para a proporção de 5% a média do halo de inibição foi de 9,33mm, para 25% 15,33mm e 100% houve inibição total de crescimento. Nos óleos de *Melaleuca alternifolia*, *Rosmarinus officinalis* e *Thymus vulgaris* houve efetividade em 100% e 25%. Em que a média do halo na proporção de 25% para *Rosmarinus officinalis* e *Melaleuca alternifolia* foi de 4,6mm e *Thymus vulgaris* 7mm respectivamente, já em 100% houve inibição total de crescimento em todos os óleos citados acima, entretanto no óleo *Copaifera officinalis* não houve efetividade. Para o fluconazol o halo foi de 16mm (OLIVEIRA E NASCIMENTO, 2019, p. 58 e 59).

Neste estudo, os resultados obtidos demonstraram o potencial antifúngico de três espécies de O.E. das quatro avaliadas confirmando a atividade sobre o crescimento microbiano de leveduras *Candida albicans*.

Hammer *et al* (2004) investigaram o mecanismo de ação do óleo de Tea Tree e seus componentes contra *Candida albicans*. O tratamento do referido fungo com o óleo e componentes da árvore do chá em diferentes concentrações alterou a permeabilidade e a fluidez da membrana, sendo que a membrana também aumentou em comparação com outras células de controle. Isso significa que os dados deste estudo sustentam a hipótese de que o óleo e os componentes da árvore do chá exercem suas ações antifúngicas alterando as propriedades da membrana e comprometendo as funções associadas à membrana.

Mondello *et al* (2006) identificaram o terpinen-4-ol como um único constituinte ativo *in vivo* da mistura de TTO. O terpinen-4-ol, que é o principal componente do óleo é também o principal mediador de sua atividade “*in vitro*” e “*in vivo*” (CASTRO, 2019). Isso destaca o potencial terapêutico anti-*Candida* de um componente purificado e único, evitando a necessidade de um controle de qualidade trabalhoso e dispendioso de uma mistura de compostos.

Observa-se nestes estudos a constatação de que O.E. de Tea Tree pode se tornar uma alternativa ao combate à CVV. Para isso, elencamos a seguir as formas de uso do referido óleo.

Formas de uso

De forma geral, os principais métodos para obter os efeitos dos óleos essenciais são a inalação ou a absorção pela pele, os quais atuam farmacologicamente, fisiologicamente e psicologicamente no corpo (TSUCHIYA; NASCIMENTO, 2002).

Segundo Baldoux (2018), esse óleo pode ser usado puro diretamente na pele ou diluído em óleos graxos chamados de óleos carreadores para peles mais sensíveis. No entanto, para uso via vaginal ela sugere a administração de comprimidos vaginais de 4g (espécie de óvulos oblongos) com uma dose de óleos essenciais de 100mg a 300mg, que serão usados de 1 a 2 vezes por dia. A autora ainda indica que as patologias tratadas por essa via são a candidíase, leucorreias, displasia por HPV, problemas relativos à trofocidade

vaginal como segura, afecções locais como fibromas e cistos. A duração de um tratamento vaginal varia grandemente: de 10 dias a semanas, de acordo com a natureza do problema (BALDOUX, 2018).

Para o caso de Candidíase vulvovaginal há também a indicação do banho de assento: adicionar 5 gotas do O.E. em um litro de água morna, por 20 minutos (TERRA FLOR, 2020). O banho de assento também é indicado na Cartilha da RUTA (2020) para combater a candidíase: Diluir 1 ou 2 gotas de óleo essencial de Melaleuca em 100mL de água, por 20 minutos, uma vez ao dia por 5 dias.

Há também a recomendação em que este O.E. deverá ser diluído em água (cerca de uma colher de café para 2,5 ml de água), sendo então utilizado para lavagens e irrigações das zonas afetadas (FLORIEN, 2020).

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo permitiu realizar esclarecimentos e constatações sobre o Óleo Essencial de Tea Tree no que se refere a abrangência e formas de uso, além de explanar sobre suas propriedades terapêuticas no combate a Candidíase Vulvovaginal.

Sendo assim, tendo em vista a pesquisa realizada em que observou-se a ação fungicida do O.E. de Tea Tree sobre o fungo *Candida albicans* tendo bom desempenho em pesquisa *in vitro* e *in vivo* no combate a CVV, indica-se a implantação de espaços terapêuticos nos sistemas de saúde público e privado para o atendimento às mulheres que sofrem com infecções por CVV, no sentido de evitar o uso do Fluconazol, já que o mesmo pode causar efeitos mutagênicos.

■ AGRADECIMENTOS

Gratidão a Deus e a todas as pessoas que contribuíram de alguma forma com a elaboração desse texto.

■ REFERÊNCIAS

1. ÁLVARES, C. A.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, outubro 2007, p. 319 - 327. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbpm/v43n5/a04v43n5.pdf>. Acesso em: 30 Abr. 2020.
2. ANS. Agencia Nacional de Saúde Suplementar. **Dia Mundial da Saúde: atenção primária e promoção da saúde em foco**. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/sobre-a-ans/4398-dia-mundial-da-saude-atencao-primaria-e-promocao-da-saude-em-foco>. Acesso em: 20 abr 2020.
3. AROMALANDIA. **Óleos essenciais raros e exóticos**. Informativo II, Ano I, 2003. Disponível em: http://laszlo.ind.br/admin/artigos/arquivos/aromalandia_informativo_2_outubro2003.pdf. Acesso em: 24 Abr. 2020.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT): Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, 2015. 120 p. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infecoes_sexualmente_transmissiveis.pdf. Acesso em: 12 maio 2020.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres**. Ministério da Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_sau-de_mulheres.pdf. Acesso em: 20 Abr. 2020.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. **Práticas Integrativas e Complementares (PICS): quais são e para que servem**. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/praticas-integrativas-e-complementares>. Acesso em: 30 Abr. 2020
7. BALDOUX, D. **O Grande Manual da Aromaterapia de Dominique Baldoux**. Trad.: Mayra Corrêa e Castro. Belo Horizonte. Editora Lazslo. 2018.
8. CARVALHO, R. J. V.; CUNHA, C. M.; SILVA, D. A. O.; SOPELETE, M. C.; URZEDO, J. E.; MOREIRA, T. A.; MORAES, P. S. A.; IO TAKETOMI, E. A. Iga, Ige e Subclasses de Igg Anti-Candida Albicans no Soro e Lavado Vaginal de Pacientes com Candidíase Vulvovaginal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49(4), 2003, p. 434-438. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302003000400037&script=sci_abstract&lng=pt. Acesso em: 24 Abr. 2020
9. CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1. Janeiro 2006, p. 50-62. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/cmr/19/1/50.full.pdf>. Acesso em: 26 Abr. 2020.
10. CORREA, R. M. S. **Avaliação *in vitro* dos efeitos citotóxicos e genotóxicos do antifúngico fluconazol em linhagem de rim de macaco verde africano (VERO)**. 2018. 65f. Tese de Doutorado (Neurociências e Biologia Celular). Universidade Federal do Pará. Belém. Pará. 2018.
11. CORREA, R. M. S.; MOTA, T. C.; GUIMARÃES, A. C.; BONFIM, L. T.; BURBANO, R. R.; BAHIA, M. O. Cytotoxic and Genotoxic Effects of Fluconazole on African Green Monkey Kidney (Vero) Cell Line. **BioMed Research International**, v. 2018, Article ID 6271547. 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/6271547>. Acesso em: 30 Abr. 2020.

12. COX, S.D.; MANN, C. M.; MARKHAM, J. L.; BELL, H. C.; GUSTAFSON, J. E.; WARMINGTON, J. R.; WYLLIE, J. R. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). **Journal of Applied Microbiology**, v. 88, 2000, p. 170–175. Disponível em: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2672.2000.00943.x>. Acesso em: 26 Abr. 2020.
13. DALWAI, S.; RODRIGUES, S. J.; BALIGA, S.; SHENOY, V. K.; SHETTY, T. B.; PAI, U. Y.; SALDANHA, S. Comparative evaluation of antifungal action of tea tree oil, chlorhexidine gluconate and fluconazole on heat polymerized acrylic denture base resin - an in vitro study. **Gerodontology**, 2016, v. 33, n. 3, p. 402-409. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ger.12176>. Acesso em: 26 Abr. 2020.
14. EIDSON, D. **CURA VIBRACIONAL - Revelando a essência da natureza por meio dos óleos essenciais na aromaterapia**. 2ª edição. Editora Laszlo. 2019. 295p.
15. FICA, C. A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas - Primera parte: Fluconazol, itraconazol y voriconazol. **Revista Chilena de Infectología**, v. 21, n. 1, p. 26–38, 2004. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=s0716-10182004000100004&script=sci_arttext. Acesso em: 30 de Abr. 2020.
16. FILOGÔNIO, C. F. B.; PENIDO, C. V. S. R.; SOARES, R. V.; CRUZ, R. A. A Efetividade de Óleos Essenciais no Controle Químico do Biofilme e na Prevenção da Cárie Dentária. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integral**, João Pessoa, jul./set, 2011, v. 11, n. 3, p. 465-469.
17. FLORIEN. **Óleo Essencial de Melaleuca**. Florian Fitoativos. Disponível em: <http://florien.com.br/wp-content/uploads/2016/06/%C3%93LEO-ESSENCIAL-DE-MELALEUCA.pdf>. Acesso em: 24 de Abr. 2020.
18. HAMMER, K. A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, 2004, p. 1081-1085. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/53/6/1081/900843>. Acesso em: 30 Abr. 2020.
19. HAMMER, K. A.; CARSON, C.; RILEY, T. V.; NIELSEN, J. B. A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, Issue 5, May 2006. p. 616-625. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691505002899>. Acesso em: 22 Abr. 2020
20. HETTMANN, A.; DEMCSÁK, A.; DECSI, G.; BACH, Á.; PÁLINKÓ, D.; ROVÓ, L.; NAGY, K.; TAKÁCS, M. Infectious Agents Associated with Head and Neck Carcinomas. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, 2016, v.897, p. 63-80. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F5584_2015_5005#citeas. Acesso em: 25 maio 2020.
21. HOLANDA, A. A. R.; FERNANDES, A. C. S.; BEZERRA, C. M.; FERREIRA, M. A. F.; HOLANDA, M. R. R.; HOLANDA, J. C. P.; MILAN, E. P. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 1, 2007, pág. 3-9. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007000100002. Acesso em: 05 Maio 2020.
22. HOOPER, S.J.; WILSON, M.J.; CREAN, S.J. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. **Head Neck**. 2009, v.31, n.9, p. 1228-1239. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19475550/>. Acesso em: 25 Maio 2020.

23. JANDOUREK, A.; VAISHAMPAYAN, J.K.; VAZQUEZ, J.A. Efficacy of melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole refractory oral candidiasis in AIDS patients. **AIDS**, v.12, n.9, p.1033-7, 1998. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/1998/09000/is_aids_a_floating_point_between_hiv.11.aspx. Acesso em: 26 de Abr. 2020.
24. JESUS, E. R.; ELLENSOHN, R. M.; BARIN, C. S. Óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*: otimização do método analítico. **UNOPAR Cient., Ciências Exatas e Tecnológica**. Londrina, v. 6, p. 67-72, nov. 2007. Disponível em: <https://revista.pgsskroton.com/index.php/exatas/article/view/790/755>. Acesso em: 25 Abr. 2020.
25. KHARADI, U.; KHARADI, U. A.; PARKARWAR, P.; KHAIRNAR, S.; REDDY, S.; ARUR, P.; KULKARNI, T. Oral Candidiasis Turns to Oral Cancer - A Rare Clinical Presentation. **Clinics in Oncology**. 2016, v.1:1126. Disponível em: <http://www.clinicsinoncology.com/full-text/cio-v-1-id1126.php>. Acesso em: 23 Maio 2020.
26. KELLER, E. **Guia completo de aromaterapia: cura e transformação através das essências e dos óleos aromáticos**. 12. ed. São Paulo: Pensamento, 2009.
27. LAI, C.C.; TAN, C.K.; HUANG, Y.T.; SHAO, P. L.; HSUEH, P. R. Current challenges in the management of invasive fungal infection. **Journal of Infection Chemotherapy**. v.14, n. 2, 2008, p. 77-85. Disponível em: [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(08\)70777-3/pdf](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(08)70777-3/pdf). Acesso: 30 Abr. 2020.
28. LI, W.; LI, H.; SHI, Q.; SUN, T.; XIE, X.; SONG, B.; HUANG, X.; The dynamics and mechanism of the antimicrobial activity of tea tree oil against bacteria and fungi. **Appl Microbiol Biotechnol** **100**, 2016, p. 8865-8875. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00253-016-7692-4>. Acesso em: 23 Abr. 2020
29. MIRANTE, D. C. **Desenvolvimento tecnológico e avaliação das atividades antimicrobianas de micropartículas de polilisina e de nanocápsulas contendo óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae)**. 2015. 87f. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa, Paraná. 2015.
30. MONDELLO, F.; DE BERNARDIS, F.; GIROLAMO, A.; CASSONE, A.; SALVATORE, G. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and resistant human pathogenic *Candida* species. **BMC Infectious Diseases**, 6, 158, 2006. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-6-158>. Acesso em: 20 Abr. 2020.
31. MORETTO, B. M.; BUENO, C. D. C.; MORAIS, L. R. **Aromaterapia: o benefício das plantas aromáticas e óleos essenciais – uma revisão de literatura**. 2015. 40f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Fisioterapia). Universidade Federal do Paraná Setor Litoral. Matinhos, Paraná. 2015.
32. MOSS, S., BLASER, M. Mechanisms of Disease: inflammation and the origins of cancer. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 2, n. 2, 2005, pág. 90–97. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncponc0081#citeas>. Acesso em: 24 Maio 2020.

33. OLIVEIRA, A. C. M.; FONTANA, A.; NEGRINI, T. C.; NOGUEIRA, M. N. M.; BEDRAN, T. B. L.; ANDRADE, C. R.; SPOLIDORIO, L. C.; SPOLIDORIO, D. M. P. Emprego do óleo de *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. Botucatu, v. 13, n. 4, 2011. p. 492-499. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722011000400015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 24 Abr. 2020.
34. OLIVEIRA, J. V.; NASCIMENTO, G. P. V. Ação da atividade antifúngica in vitro dos óleos essenciais de *copaifera officinalis*, *eugenia caryophyllata*, *melaleuca alternifolia*, *rosmarinus officinalis* e *thymus vulgaris* ante os agentes causais de onicomicose. **Revista Ibero-Americana de Podologia**. v. 1 n. 2, 2019. Disponível em: <https://journal.iajp.com.br/index.php/IAJP/article/view/8>. Acesso em: 23 Abr. 2020.
35. RAMAGE, G.; MILLIGAN, S.; LAPPIN, D. F.; SHERRY, L.; SWEENEY, P.; WILLIAM, C.; BAGG, J.; CULSHAW, S. Antifungal, cytotoxic, and immunomodulatory properties of tea tree oil and its derivative components: potential role in management of oral candidosis in cancer patients. **Frontiers in Microbiology**. Article 220, v.3. June 2012. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2012.00220/full>. Acesso em: 26 Abr 2020.
36. RUTA. **Cartilha de cuidado na candidíase vaginal. Ambulatório de Saúde do Coletivo Feminista Sexualidade e Saúde e Coletiva Ruta**. Disponível em: <https://www.mulheres.org.br/wp-content/uploads/2020/02/protocolo-candidiase.pdf>. Acesso em: 15 Maio 2020.
37. SANTOS JR, I. D. S.; SOUZA, I. A. M.; BORGES, R. G.; SOUZA, L. B. S.; SANTANA, W. J.; COUTINHO, H. E. D. M. Características gerais da ação, do tratamento e da resistência fúngica ao Fluconazol. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 3, jul./set. 2005, p. 189-197. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/27244609.pdf>. Acesso em: 02 Maio 2020.
38. SCHWIERTZ, A.; DUTTKE, C.; HILD, J.; MÜLLER, H. J. In vitro activity of essential oils on microorganisms isolated from vaginal infections. **The International Journal of Aromatherapy**, 2006, v. 16, p. 169-174. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0962456206000518>. Acesso em: 05 Maio 2020.
39. SILVA, G. S. **Efeitos genotóxicos e citotóxicos ex vivo do antifúngico fluconazol em leucócitos humanos**. 2016. 49f. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Pampa. Uruguaiana, Rio Grande do Sul. 2016.
40. SILVA, L. L.; ALMEIDA, R.; VERÍCIMO, M. A.; MACEDO, H. W.; CASTRO, H. C. Atividades terapêuticas do óleo essencial de melaleuca (*melaleuca alternifolia*): Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 2, n. 6, Nov./Dez., 2019, p. 6011-6021. Disponível em: <http://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/5488/4994>. Acesso em: 25 Abr. 2020.
41. SHARMA, S.; HEGDE, V. Comparative Evaluation of Antifungal Activity of Melaleuca Oil and Fluconazole when Incorporated in Tissue Conditioner: An In Vitro Study. **Journal of Prosthodontics**, v. 23, 2014, p. 367–373. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jopr.12117>. Acesso em: 26 Abr. 2020.
42. SOUZA, A. C. **Caracterização e relação de leveduras do gênero *Candida* isoladas das mucosas oral e vaginal de mulheres com lesões causadas por HPV de alto risco para câncer do colo do útero**. 2016. 93f. Dissertação de Mestrado (Ciências Odontológicas). Universidade de São Paulo. São Paulo. 2016.

43. TERRA FLOR. **Tea Tree Orgânico**. Disponível em: <https://terra-flor.com/loja/oleos-essenciais/tea-tree-organico-10ml/>. Acesso em: 24 Abr. 2020.
44. TSUCHIYA, K. K.; NASCIMENTO, M. J. P. Terapias complementares: uma proposta para a atuação do enfermeiro. **Revista de Enfermagem UNISA**, São Paulo, v. 3, n. 37, p. 37-42, 2002. Disponível em: <http://docplayer.com.br/7205016-Terapias-complementares-uma-proposta-para-atuacao-do-enfermeiro.html>. Acesso em: 26 Abr. 2020.
45. VIEIRA, T. R. BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; PAULA, V. F.; NASCIMENTO, E. A. Constituintes químicos de *Melaleuca alternifolia* (Myrtaceae). **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 4, Aug. 2004, p. 536-539. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000400004&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 26 Abr. 2020.