

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
**Faculdade de Ciências e Tecnologias**

# **Utilização da *Melaleuca alternifolia* na abordagem cosmética da acne**

**Diana Celina Tavares Gomes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação de:**

Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

Professora Doutora Tânia Isabel Martins do Nascimento

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
**Faculdade de Ciências e Tecnologias**

# **Utilização da *Melaleuca alternifolia* na abordagem cosmética da acne**

**Diana Celina Tavares Gomes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação de:**

Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

Professora Doutora Tânia Isabel Martins do Nascimento

# **Utilização da *Melaleuca alternifolia* na abordagem cosmética da acne**

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referência incluída.

---

## **Copyright © Diana Celina Tavares Gomes**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*Dedico esta tese aos meus avós, **Sabino Tavares e Maria da Paz** e aos meus pais, **João Gomes e Maria Moreira**, que juntos fizeram de mim a pessoa que sou hoje.*

## **Agradecimentos**

Primeiramente, agradeço a Deus por toda a força, sabedoria e determinação que me concedeu ao longo da vida e principalmente durante este percurso desafiador.

Aos meus pais e avós, um agradecimento especial por terem feito o possível e o impossível para que nada me faltasse, por terem me apoiado incondicionalmente nas minhas escolhas e ensinado valores e princípios que construíram a mulher que sou hoje. A vocês devo tudo!

Aos meus irmãos, Cátia, Nicolau, Tiago e Luana por sempre me encorajarem a ser o melhor por mim, por eles e pela nossa família.

À Dona Fernanda e Ânia, por me ajudarem a direcionar as minhas escolhas para o caminho certo.

À minha amiga e companheira de universidade, Daniela, por ter sido uma fiel parceira em todos os momentos, sejam eles de alegria ou tristeza. Obrigada por todo o apoio e motivação.

Ao José Luís, por toda a amizade, companheirismo e suporte emocional nos momentos em que tudo parecia impossível.

À Archena, Inês e Nilza, por terem me recebido tão bem nas suas vidas e por toda a amizade e apoio, principalmente nos momentos difíceis de estudo.

Aos amigos e colegas, que a Universidade do Algarve colocou na minha vida. Obrigada por terem preenchido a minha passagem por Faro com muitas memórias boas, que irei carregar sempre comigo.

E por fim, às minhas orientadoras de tese, Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel e Professora Doutora Tânia Isabel Martins do Nascimento, por toda a paciência, dedicação e compreensão ao longo da realização deste trabalho. A melhor dupla com certeza!

## Resumo

A *acne vulgaris*, comumente designada por acne é uma doença inflamatória e multifatorial da unidade pilossebácea que afeta homens e mulheres, com pico de incidência durante a adolescência e em alguns casos persistindo até a idade adulta. É caracterizada pela presença de lesões não inflamatórias como comedões e/ou lesões inflamatórias como pápulas, pústulas, nódulos ou quistos, que normalmente se encontram distribuídos na região facial, tórax e dorso. Os processos envolvidos na formação das lesões da acne compreendem o aumento da produção de sebo pelas glândulas sebáceas, a hiperqueratinização folicular, a colonização pela bactéria *Propionibacterium acnes* e a liberação de mediadores inflamatórios. O tratamento da acne passa pela utilização de terapêuticas tópicas ou sistêmicas que, embora eficazes, estão associados a efeitos adversos significativos e custos elevados. Assim, a abordagem cosmética no tratamento da acne surge como fator importante a considerar, pois este pode ser utilizado como um cuidado complementar ou até mesmo alternativo. A incorporação de ingredientes ativos à base de plantas nos produtos cosméticos tem sido uma prática muito utilizada na indústria cosmética, pois os consumidores cada vez mais procuram por produtos de origem natural e sustentáveis. Nesse âmbito surge a presente revisão integrativa da literatura com o objetivo primordial de avaliar a eficácia e segurança do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* na abordagem cosmética da acne. Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, Scopus e BOn, de onde foram selecionados quatro estudos clínicos. O óleo essencial de *M. alternifolia* demonstrou reduzir o número de lesões, a severidade da acne e a produção de sebo, bem como possuir uma eficácia semelhante ou superior a outras terapêuticas da acne, sem provocar efeitos adversos severos. O óleo essencial de *M. alternifolia* apresenta-se como uma terapêutica promissora da acne, no entanto são necessários mais estudos pragmáticos sobre a sua eficácia e segurança.

**Palavras-chave:** Acne *vulgaris*, cosmecêutico, cosmético, *Melaleuca alternifolia*, pele, óleo essencial

## Abstract

*Acne vulgaris*, commonly referred to as acne, is an inflammatory and multifactorial disease of the pilosebaceous unit that affects both men and women, with a peak incidence during adolescence and in some cases persisting into adulthood. It is characterized by the presence of non-inflammatory lesions such as comedones and/or inflammatory lesions such as papules, pustules, nodules or cysts, which are normally distributed in the facial region, chest and back. The processes involved in the formation of acne lesions include increased sebum production by the sebaceous glands, follicular hyperkeratinization, colonization by the bacterium *Propionibacterium acnes* and the release of inflammatory mediators. Acne treatment involves the use of topical or systemic therapies that, although effective, are associated with significant adverse effects and high costs. Thus, the cosmetic approach in the treatment of acne appears as an important factor to consider, as it can be used as a complementary or even alternative care. The incorporation of plant-based active ingredients in cosmetic products has been a widely used practice in the cosmetic industry, as consumers are increasingly looking for products of natural and sustainable origin. In this context, the present integrative review of the literature arises with the primary objective of evaluating the efficacy and safety of *Melaleuca alternifolia* essential oil in the cosmetic approach of acne. A search was carried out in Pubmed, Scopus and BOn databases, from which four clinical studies were selected. *M. alternifolia* essential oil has been shown to reduce the number of lesions, acne severity and sebum production, as well as having similar or superior efficacy to other acne therapies, without causing severe adverse effects. The essential oil of *M. alternifolia* presents itself as a promising treatment for acne, however more pragmatic studies are needed on its efficacy and safety.

**Keywords:** *Acne vulgaris*, cosmeceutical, cosmetic, *Melaleuca alternifolia*, skin, essential oil

# Índice Geral

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	iii
Índice de Figuras.....	iv
Índice de Quadros.....	iv
Índice de Tabelas.....	iv
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	v
Introdução.....	1
<b>1. A Pele e a Acne.....</b>	<b>1</b>
1.1. Epidemiologia.....	3
1.2. Fisiopatologia.....	3
1.2.1. Hiperplasia sebácea.....	4
1.2.2. Hiperqueratinização folicular.....	4
1.2.3. Colonização por <i>Propionibacterium acnes</i> .....	5
1.2.4. Liberação de mediadores inflamatórios.....	6
1.2.5. Outros fatores desencadeantes da acne.....	6
1.3. Diagnóstico e Classificação.....	7
1.4. Abordagem de tratamento não farmacológico.....	10
1.4.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal.....	10
1.4.2. Rotina cosmética da acne.....	12
1.4.2.1. Limpeza.....	12
1.4.2.2. Hidratação.....	12
1.4.2.3. Proteção solar.....	13
1.4.3. Principais ingredientes ativos na abordagem da acne.....	13
<b>1.5. <i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden &amp; Betche) Cheel.....</b>	<b>16</b>
1.5.1. Óleo essencial “ <i>Tea tree</i> ” ou óleo essencial de <i>Melaleuca</i> .....	16
1.5.1.1. Composição.....	17
1.5.1.2. Propriedades.....	19
1.5.1.2.1. Atividade antibacteriana.....	19
1.5.1.2.2. Atividade antifúngica.....	20
1.5.1.2.3. Atividade antiviral.....	20
1.5.1.2.4. Atividade antiprotzoária.....	21

1.5.1.2.5.	Atividade antioxidante.....	21
1.5.1.2.6.	Atividade anti-inflamatória.....	21
<b>2.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>Metodologia.....</b>	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>Resultados e Discussão.....</b>	<b>25</b>
4.1.	Caraterização dos estudos incluídos.....	25
4.2.	Número de lesões totais.....	28
4.2.1.	Número de lesões não inflamatórias.....	29
4.2.2.	Número de lesões inflamatórias.....	30
4.3.	Severidade da acne.....	31
4.4.	Produção de sebo.....	32
4.5.	Produção de porfirinas.....	33
4.6.	Adesão ao tratamento.....	33
4.7.	Avaliação da eficácia pelos participantes.....	34
4.7.1.	Qualidade de vida dos participantes.....	35
4.8.	Efeitos adversos e aceitabilidade do produto.....	35
4.9.	Atividade laboratorial <i>in vitro</i> .....	36
<b>5.</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>38</b>
	<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>39</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.1</b> – Camadas da pele.....	2
<b>Figura 1.2</b> – Processo de formação da acne.....	8
<b>Figura 3.1</b> – Triagem dos artigos encontrados.....	24

## Índice de Quadros

<b>Quadro 1.1</b> – Lesões encontradas na acne.....	9
<b>Quadro 1.2</b> – Classificação e características da acne.....	10
<b>Quadro 1.3</b> – Ingredientes ativos à base de plantas utilizados no tratamento da acne.....	15

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.1</b> – Teor em percentagem dos principais compostos do óleo essencial de <i>Melaleuca</i> .....	18
<b>Tabela 1.2</b> – Composição dos seis quimiotipos do óleo essencial de <i>Melaleuca alternifolia</i> .....	19
<b>Tabela 4.1</b> – Características dos artigos incluídos.....	27

## Lista de Siglas e Abreviaturas

**5-DHT** – 5-Dihidrotestosterona

**A/O** – Água em óleo

**ASI** – *Acne Severity Index*

**ATTIA** – *Australian Tea Tree Industry Association Ltd*

**COFL** – *Chamaecyparis obtusa* fermentada por *Lactobacillus*

**COX-2** – Cicloxigenase 2

**CMI** – Concentração mínima inibitória

**DLQI** – *Dermatology Life Quality Index*

**DPPH** – 2,2-difenil-1-picrilhidrazil

**EUA** – Estados Unidos da América

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**FPS** – Fator de proteção solar

**GBD** – *Global Burden of Disease*

**HPV** – Papilomavírus humano

**HSV** – Vírus *herpes simplex*

**IGA** – *Investigator's Global Assessment*

**IGF-1** – Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (do inglês: *insulin-like growth factor 1*)

**IL** – Interleucina

**INFARMED I. P** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

**ISO** – *International Organization for Standardization*

**M. alternifolia** – *Melaleuca alternifolia*

**mRNA** – Ácido Ribonucleico mensageiro

**MRSA** – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

**NF-κB** – Fator nuclear kappa B

**O/A** – Óleo em água

**P. acnes** – *Propionibacterium acnes*

**PCHC** – Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal

**PGE<sub>2</sub>** – Prostaglandina E<sub>2</sub>

**UV** – Ultravioleta

**SREBP-1** – Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1

**TBA** – Ácido tiobarbitúrico

**TLR** – Recetor do tipo Toll (do inglês: *Toll-like receptor*)

**TNF-α** – Fator de Necrose Tumoral alfa (do inglês *tumor necrosis factor-α*)

**TSA** – Triptona soja agar

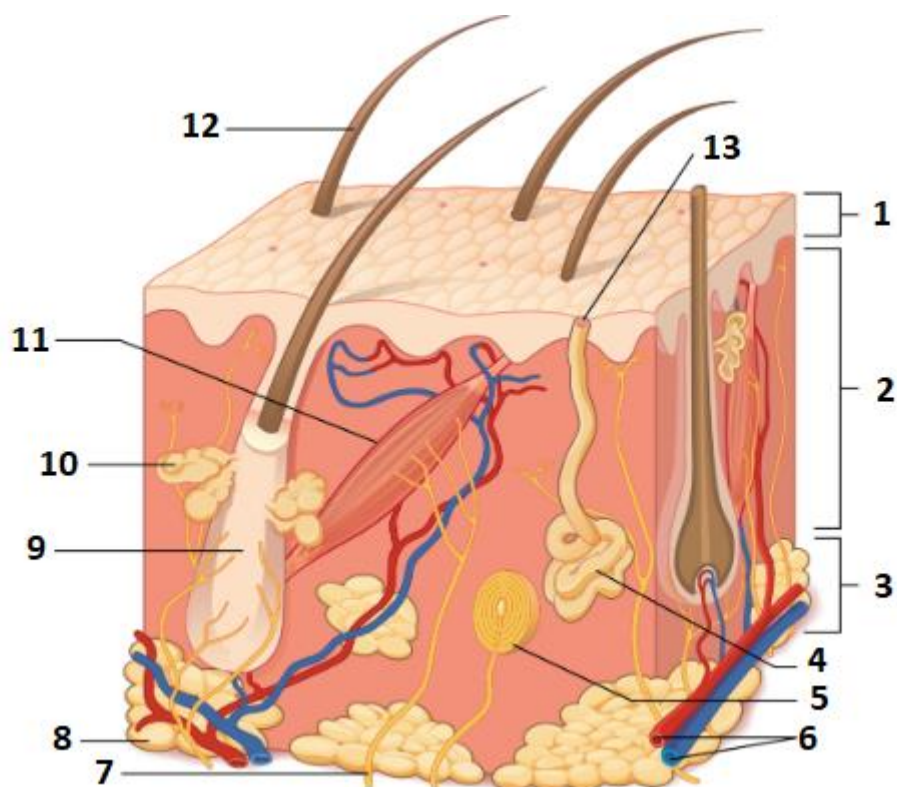
# Introdução

## 1. A Pele e a Acne

Fazendo parte do sistema tegumentar em conjunto com os seus anexos, tais como os pelos, as glândulas sebáceas e sudoríparas e unhas, a pele é considerada o maior órgão do corpo humano em área superficial e peso [1]. É constituída essencialmente por três camadas teciduais, a epiderme, a derme e a hipoderme (Figura 1.1.), possuindo diferentes graus de especialização entre si [1]. Cobrindo o corpo humano em toda a sua extensão, a pele torna-se uma barreira física essencial na proteção do organismo contra agressões externas como, patógenos, radiação ultravioleta (UV), produtos químicos tóxicos e lesões mecânicas. Desempenha também funções vitais importantes como a termorregulação, a prevenção da perda excessiva de água, a excreção de metabolitos através do suor, o metabolismo de síntese periférica da vitamina D e produção de melanina pelos melanócitos [2].

A camada mais interna da pele é a hipoderme, constituída por tecido conjuntivo laxo, responsável por unir as duas camadas mais superficiais aos órgãos subjacentes. Tem na sua constituição também o tecido adiposo que protege a pele e contribui para o isolamento térmico e armazenamento de energia [3]. A derme é a camada da pele que fica entre a epiderme e a hipoderme, conhecida como uma camada espessa de tecido conjuntivo fibroso, filamentoso, amorfo e elástico que contém proteínas tais como, o colagénio, responsável por fornecer resistência à pele, fibras reticulares que suportam a pele e a elastina que providencia a elasticidade, que em conjunto com o ácido hialurónico, promovem a hidratação e firmeza da pele, sendo esta a principal função da derme [2]. Esta divide-se em duas camadas de diferentes linhagens de fibroblastos, a derme papilar que é uma camada fina superficial que se encontra imediatamente por baixo da epiderme e a derme reticular que é a camada mais profunda. É na derme onde se encontram alojados os folículos pilosos, as glândulas sudoríparas e sebáceas, vasos sanguíneos, nervos e recetores sensoriais (Figura 1.1.) [3].

Por último, a camada mais externa da pele, a epiderme, de epitélio pavimentoso queratinizado, composto por diferentes tipos de células como os queratinócitos (mais abundante), os melanócitos (produtores de melanina), as células de Merkel (mecanorreceptores) e as células de Langerhans (apresentadoras de antigénio) [3]. A epiderme pode distinguir-se em quatro camadas, começando da parte mais profunda junto à derme até a superfície da pele encontra-se: o estrato basal, o estrato espinhoso, o estrato granuloso e o estrato córneo. Nas zonas palma e plantar, por serem zonas de maior atrito, encontra-se um outro estrato, situado entre o estrato granuloso e o estrato córneo, designado estrato lúcido [3].



**Legenda:** 1- Epiderme; 2- Derme; 3- Hipoderme; 4- Glândula sudorípara écrina; 5- Corpúsculo de Pacini; 6- Plexo vascular cutâneo; 7- Fibra nervosa sensorial; 8- Tecido adiposo; 9- Folículo de cabelo; 10- Glândula Sebácea; 11- Músculo eretor do pelo; 12- Haste do cabelo; 13- Poro da glândula sebácea

**Figura 1.1.** – Camadas da pele. (Adaptado de: Anatomy and Physiology – <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/5-1-layers-of-the-skin>)

A pele é colonizada por microrganismos incluindo bactérias, vírus e fungos que ocupam diferentes nichos ambientais cutâneos, originando o seu microbioma. Quando há um desequilíbrio na constituição do microbioma, certos microrganismos da pele como bactérias (mais dominantes) podem desencadear doenças dermatológicas como a acne [4]. A *acne vulgaris*, conhecida apenas por acne, é uma doença do foro dermatológico, crónica e multifatorial, com origem na unidade pilossebácea, incluindo a glândula sebácea e folículos pilosos, caracterizada por lesões não inflamatórias como os comedões (abertos e fechados) e/ou lesões inflamatórias como pápulas, pústulas e nódulos ou quistos, que aparecem na região facial e tronco superior (tórax e dorso) e além disso, provoca impactos negativos a níveis psicológicos e sociais na qualidade de vida dos pacientes [5,6].

## 1.1. Epidemiologia

A acne é uma doença dermatológica classificada pelo *Global Burden of Disease* (GBD) como a oitava doença mais prevalente no mundo, afetando 9,5% dos indivíduos [7]. De acordo com um estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA), 40 a 50 milhões de pessoas são afetadas pela acne, com uma prevalência de 85% na faixa etária dos 12 aos 24 anos [8]. A prevalência da acne varia com o sexo e a idade, tendo um início mais precoce nas mulheres do que nos homens devido ao início prévio da puberdade. No entanto, a prevalência é maior nos homens durante a adolescência e maior nas mulheres após a adolescência ou na idade adulta [9,10]. Dados comprovam que a acne afeta cerca de 95% dos adolescentes homens, sendo a maior parte dos casos em graus mais graves, e 85% das adolescentes mulheres [6,7]. Constatou-se também que a gravidade da acne nos homens também se relaciona com a puberdade e que 50% dos rapazes com idades compreendidas entre 10 e 11 anos já apresentam comedões [8].

Em relação à acne na idade adulta, esta pode ser recorrente, persistente ou de início tardio e afeta mais as mulheres do que os homens. Um estudo que envolveu 700 pessoas de idades superiores a 25 anos verificou uma prevalência da acne de 12% nas mulheres e 3% nos homens [11]. O uso de produtos cosméticos inadequados, a dieta, a hipersensibilidade ao nível normal de androgénios e comorbilidades como a síndrome dos ovários policísticos podem justificar estes números nas mulheres [12].

Em Portugal existem poucos estudos que indiquem a prevalência da acne na população. Um estudo realizado na área do grande Porto, com o objetivo de avaliar a prevalência de acne nos adultos, incluiu 1055 adultos, homens e mulheres entre os 20 e os 60 anos, e concluiu que existe uma elevada prevalência de acne em adultos (61,5%) e por sexo, a prevalência é superior nas mulheres (63,2%) comparativamente aos homens (56,8%) [13].

## 1.2. Fisiopatologia

A acne desenvolve-se na unidade pilossebácea e compreende vários fatores patogénicos, sendo os quatro principais: a hiperplasia sebácea, a hiperqueratinização da região superior do folículo, a colonização bacteriana por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) e a libertação de mediadores inflamatórios [14,15]. Outros fatores podem desencadear ou agravar a acne, tais como a hereditariedade, fatores ambientais, a dieta, o tabagismo, o *stress* e o estilo de vida. Estes processos prejudicam o normal funcionamento da unidade pilossebácea, o que provoca a transição de um poro normal para a formação de microcomedões, posteriormente comedões e lesões inflamatórias [6].

### **1.2.1. Hiperplasia sebácea**

O sebo é produzido pela glândula sebácea e consiste numa mistura oleosa de triglicéridos, céridos, esqualeno, ácidos gordos livres e poucas quantidades de colesterol, estéridos e diglicéridos. A produção de sebo depende de muitos fatores, como hormonas, podendo ativar vias envolvidas na proliferação e diferenciação celular, na síntese de ácidos gordos e triglicéridos, no metabolismo hormonal e na libertação de citocinas e quimiocinas. Quando este se encontra em excesso na pele, pode levar ao desenvolvimento da acne. O sebo dos indivíduos com acne apresenta uma composição diferente, caracterizada pela presença de ácidos gordos monoinsaturados e lipoperóxidos, resultantes da peroxidação do esqualeno, que contribuem significativamente para a hiperqueratinização do folículo pilosebáceo, outro fator desencadeante desta patologia [6,11].

Normalmente a acne inicia-se na adolescência, quando ocorrem alterações hormonais nos homens e nas mulheres. Estudos realizados em pacientes com e sem acne, demonstraram que os níveis de androstenediona e testosterona se encontravam elevados nos pacientes com acne. Para além disso, pacientes do sexo masculino com acne, apresentaram também elevados níveis de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, estando associado a maior severidade da acne. Constatou-se ainda que pacientes afetados por esta patologia, produzem maiores quantidades de testosterona e 5- $\alpha$  dihidrotestosterona (5-DHT), que quando interagem com as glândulas sebáceas através dos recetores androgénicos, aumentam a sua atividade e também a produção de sebo, provocando obstrução dos poros e conseqüentemente ao aparecimento de comedões que desencadeiam a acne [5,6,11].

### **1.2.2 Hiperqueratinização folicular**

A hiperqueratinização folicular é considerada um fator crucial no desenvolvimento da acne, ainda que os mecanismos exatos envolvidos neste processo não sejam totalmente conhecidos. No entanto, pensa-se que este deve-se ao aumento da proliferação celular de queratinócitos foliculares (alterações na expressão da queratina), adesão de queratinócitos, produção de citocinas, como a interleucina-1 (IL), que estimulam a comedogénese, e efeitos das hormonas androgénicas na queratinização, nomeadamente o aumento da atividade da enzima 5-alfa-redutase, responsável pela conversão da testosterona em dihidrotestosterona. Estes processos levam então à obstrução do folículo pilosebáceo com formação de microcomedões e comedões e, conseqüentemente, a lesões da acne [14]. Além disso, os queratinócitos exercem um papel importante na função imunológica da pele, pois expressam recetores do tipo Toll (TLR, do inglês *Toll-like receptor*) que estão envolvidos no reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos. Quando ativados, os

queratinócitos podem produzir peptídeos antimicrobianos e citocinas e também modular células imunitárias [11].

### 1.2.3 Colonização por *Propionibacterium acnes*

*Propionibacterium acnes* representa cerca de 90% do microbioma da pele, sendo considerada a espécie mais prevalente e abundante, tanto em indivíduos com e sem acne, sugerindo que atua como uma bactéria comensal ou patogénica. Esta abundância varia com a idade, pois na pele das crianças antes da puberdade encontra-se reduzida, no entanto, com a idade, aumenta gradualmente, com início na adolescência até a idade adulta, diminuindo a partir dos 50 anos [4,11].

Foram propostos vários mecanismos de patogénese envolvendo *P. acnes*, tais como alterações na atividade da glândula sebácea, formação de comedões e inflamação do hospedeiro. Começando pelas alterações na atividade da glândula sebácea, *P. acnes* aumenta a secreção do sebo através do aumento da atividade da enzima diglicerídeo-aciltransferase, envolvida na síntese de triglicéridos, pois esta utiliza o sebo como substrato metabólico para promover o seu crescimento. Relativamente à promoção da formação de comedões, *P. acnes* decompõe os triglicéridos segregados pelas glândulas sebáceas, libertando ácidos gordos livres que posteriormente, com a oxidação do esqualeno, componente do sebo, pelas porfirinas (segregados pela *P. acnes*), promovem a comedogénese. *P. acnes* não só forma biofilmes no folículo pilosebáceo para aumentar a adesão de queratinócitos, como também ativa a via de sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1, do inglês *insulin-like growth factor 1*), originando níveis mais elevados das proteínas integrinas (através da expressão de filagrina), afetando assim a proliferação e diferenciação dos queratinócitos, com formação de comedões [4,11].

Por fim, *P. acnes* induz e agrava a inflamação através da ligação aos recetores TLR 2 e 4 que se encontram na superfície dos queratinócitos, fazendo com que os monócitos e outras células produzam interleucinas (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , do inglês *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) e interferões que posteriormente agravam ou desencadeiam respostas inflamatórias. Esta ainda induz a produção de metaloproteínases de matriz, que intervêm nos processos de remodelação tecidual após a inflamação, resultando no desenvolvimento das cicatrizes pós acne [4,11].

#### 1.2.4 Liberação de mediadores inflamatórios

A acne é caracterizada por lesões inflamatórias e não inflamatórias, o que indica a existência de processos inflamatórios envolvidos na evolução desta patologia. As lesões inflamatórias da acne regulam de forma positiva vários genes que codificam diferentes proteínas como as metaloproteinases de matriz, a IL-8 e a  $\beta$ -defensina. Ativam também o fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), que conseqüentemente ativa as citocinas por ele reguladas como a IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10 e o TNF- $\alpha$ . Posteriormente, estas citocinas desempenham funções importantes no desenvolvimento e evolução da acne, como a indução da produção de ácidos gordos pelo TNF- $\alpha$  e atração de leucócitos polimorfonucleares e linfócitos devido aos níveis elevados de IL-8 [6].

Por outro lado, as lesões da acne também provocam alterações nos níveis e vias metabólicas dos mediadores lipídicos da inflamação. A glândula sebácea regula seletivamente a expressão da enzima cicloxigenase 2 (COX-2) que sintetiza a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Verificou-se que a superexpressão transgênica da enzima COX-2, regulada pela via de sinalização do fator ativador de plaquetas, na epiderme basal de ratos, aumentou os níveis de PGE<sub>2</sub>, desencadeando hiperplasia das glândulas sebáceas e produção excessiva de sebo [5,6].

#### 1.2.5 Outros fatores desencadeantes de acne

Tal como referido anteriormente, existem outros fatores que podem desencadear ou agravar a acne, como a dieta, o *stress*, o tabagismo, a exposição solar, a utilização de certos medicamentos e até mesmo fatores genéticos [6].

Estudos comprovam que uma dieta rica em hidratos de carbono de elevado índice glicémico, conduzem a hiperglicemia e hiperinsulinemia e conseqüentemente, ao aumento da produção de IGF-1 e resistência à insulina. Além disso, a hiperinsulinemia estimula a produção de androgénios (testosterona) que por sua vez, aumentam os níveis de IGF-1 endógeno, desencadeando a hiperprodução de sebo pelas glândulas sebáceas [16,17].

O mecanismo pelo qual o tabagismo pode induzir a acne, é através do *stress* oxidativo aumentado, resultando na acumulação de peróxido lipídico nos comedões e indução de vias de sinalização da inflamação dependentes da fosfolipase A<sub>2</sub>. Pensa-se que a genética tem influência na acne devido a hereditariedade familiar, pois um estudo realizado na China descobriu que a acne tem uma hereditariedade de 78% em parentes de primeiro grau de pessoas com acne. Outros estudos revelaram polimorfismos nos genes associados à acne, no entanto, é necessária mais investigação sobre a temática. O *stress* induz a expressão local

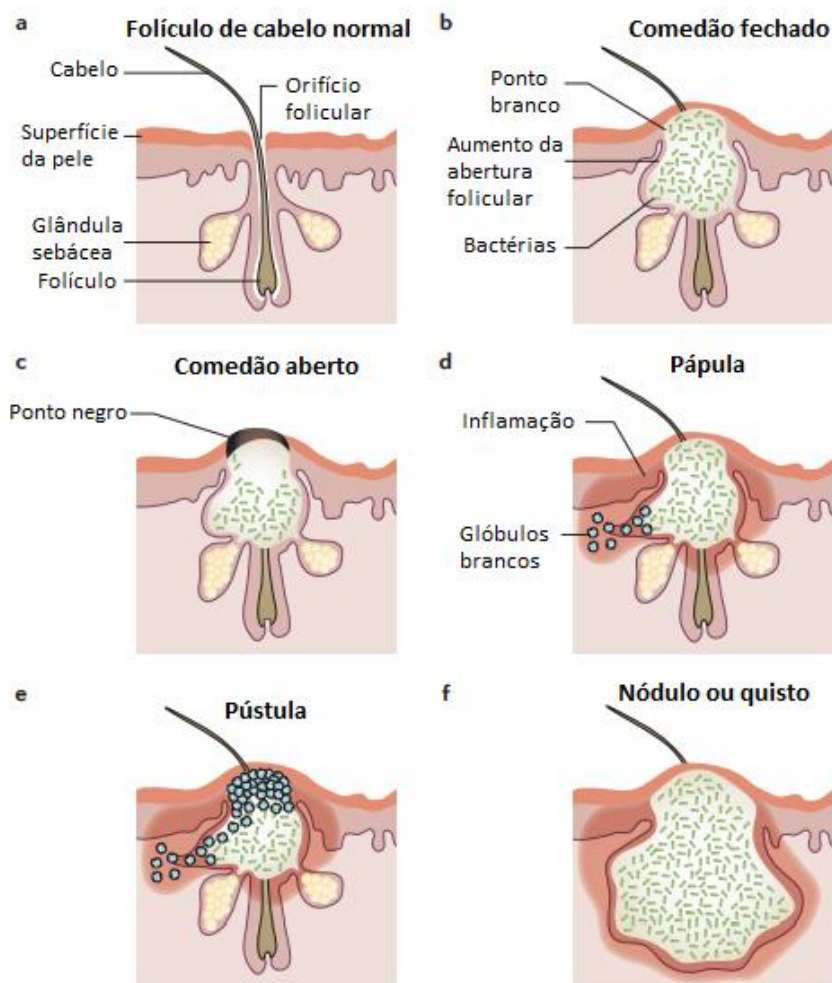
de neuropeptídeos que por sua vez promovem a proliferação e diferenciação das glândulas sebáceas, originando ou exacerbando a acne [6,8].

Já a exposição solar tem um grande impacto no agravamento da acne, pois os raios solares UV, mais concretamente, os UV-B, podem promover a proliferação bacteriana, aumentar a produção do sebo e reduzir a resposta imune, o que favorece a inflamação [18].

A utilização de fármacos antiepiléticos, anticancerígenos (ex: gefitinib) e substâncias como os anabolizantes e a dioxina, também podem desencadear acne em graus leves ou até mais graves [6].

### **1.3. Diagnóstico e Classificação**

A acne é caracterizada por um conjunto de lesões que geralmente ocorrem na zona facial, tórax ou na parte superior das costas (Quadro 1.1.). Estas lesões podem ser não inflamatórias ou inflamatórias. As lesões não inflamatórias são os comedões fechados ou abertos. Os comedões fechados são pápulas formadas pela acumulação de sebo e queratina no folículo piloso, designados por “pontos brancos”, enquanto os comedões abertos, também conhecidos por “pontos negros”, são gerados pela rotura do folículo, oxidação e deposição de melanina (Figura 1.2.) [6,19,20].



**Figura 1.2.** – Processo de formação da acne. **Adaptado de:** [6]

As lesões inflamatórias podem ser pápulas inflamatórias, pústulas e quistos ou nódulos. A descrição de cada uma das lesões encontra-se no Quadro 1.1. [6,19,20].

A classificação da acne leva em consideração o número e os tipos de lesões (isoladas ou em conjunto) existentes. Na prática clínica, a classificação da acne pode ser feita através da contagem das lesões ou pelos sistemas gerais de classificação como a escala de Leeds modificada, o *Investigator's Global Assessment (IGA)*, ou o *Global Evaluation Acne scale*. No entanto, embora nenhum destes seja considerado um padrão global de uso, a contagem de lesões é o método mais utilizado [6].

**Quadro 1.1.** – Lesões encontradas na acne. [19,20]

<b>Lesões</b>	
<b>Não inflamatórias</b>	
<b>Comedão</b>	<b>Fechado</b> – quando o folículo piloso se encontra dilatado e cheio de sebo, queratina e bactérias, com uma abertura obstruída. <b>Aberto</b> – quando o folículo piloso se encontra nas mesmas condições, mas com deposição de melanina, formando uma lesão de coloração escura.
<b>Inflamatórias</b>	
<b>Pápulas</b>	Lesão inflamatória que surge como área de eritema e edema em redor do comedão com dimensões até 3 mm.
<b>Pústulas</b>	Sobrepõe-se à pápula devido à sua inflamação, com conteúdo purulento.
<b>Nódulos</b>	Possui estrutura semelhante a pápula, mas em maiores dimensões (até 2 cm).
<b>Quistos</b>	Comedão de grandes dimensões que sofre várias roturas e recapsulações.

A acne pode ser classificada quanto a severidade como leve, moderada ou grave (Quadro 1.2.). A acne de severidade leve pode apresentar dois graus, o grau I, conhecido como acne comedónica onde ocorrem essencialmente lesões não inflamatórias, e o grau II, ou acne papulopustulosa, onde, para além de lesões não inflamatórias, também se encontram algumas lesões inflamatórias como pápulas ou pústulas. A acne moderada é classificada como grau III, também conhecida como acne nodular, e como o nome indica, há para além das lesões descritas em graus anteriores, a presença de nódulos. A acne de maior severidade, grau IV ou acne conglobata, apresenta para além das lesões descritas anteriormente, abscessos e fístulas e um número de lesões muito superior aos graus e severidades anteriores [6,15,20,21].

**Quadro 1.2.** – Classificação e características da acne. [6,21]

<b>Severidade</b>	<b>Grau</b>	<b>Tipo</b>	<b>Descrição</b>
<b>Leve</b>	I	Acne comedônica	Presença de lesões caracterizadas apenas por comedões abertos e fechados, com número de lesões inferior a 20.
	II	Acne papulopustulosa	Presença de comedões e pápulas com ou sem eritema e pústulas, com número de lesões inferior a 20.
<b>Moderada</b>	III	Acne nodular	Presença de comedões, pápulas com ou sem eritema, pústulas, seborreia e nódulos, com número de lesões entre 10 e 40.
<b>Grave</b>	IV	Acne conglobata	Presença de comedões, pápulas com ou sem eritema, pústulas, seborreia, nódulos purulentos, abscessos e fístulas, com número de lesões entre 40 e 100.

#### **1.4. Abordagem de tratamento não farmacológico**

A abordagem ideal no tratamento da acne requer a incorporação de vários componentes, incluindo educação do paciente, seleção de um regime terapêutico racional e consequentemente, uma boa adesão por parte do paciente a este regime com a integração de cuidados adequados com a pele [22,23].

Dependendo da severidade, a abordagem de tratamento pode passar por um tratamento farmacológico ou não farmacológico. Considerando o tema do presente trabalho, apenas será apresentado o tratamento não farmacológico que inclui os Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC). Esta abordagem de tratamento é geralmente realizada para acne de severidade leve a moderada, embora possa ser um complemento do tratamento farmacológico em severidades maiores.

##### **1.4.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal**

Os produtos cosméticos sempre fizeram parte das nossas vidas, desde os tempos mais antigos, sendo utilizados por homens e mulheres para realçar a beleza, suavizar a pele, remover odores e proteger a saúde [24]. Na antiguidade, os gregos adotaram a prática do

banho dos Hindus que já o faziam há mais de 3000 anos e posteriormente os romanos e os otomanos, inovaram essa prática com o uso de perfumes à base de óleos [24]. No entanto, o desenvolvimento da indústria cosmética só alcançou avanços significativos no século XX devido às inovações tecnológicas, que conseqüentemente, geraram muitas preocupações ao consumidor em termos de segurança, saúde e meio ambiente [25].

Assim, para controlar e uniformizar a produção dos cosméticos, de modo a proteger o consumidor, este setor passou a ser regulamentado nos EUA pela *Food and Drug Administration* (FDA) e na Europa pelas entidades competentes dos vários estados-membros [25,26]. Em Portugal, a produção e comercialização dos produtos cosméticos, deve atender aos requisitos estabelecidos pelo Regulamento (CE) nº 1223/2009 de 30 de novembro de 2009 e pelo Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro e as suas sucessivas alterações [27]. Cabe ainda ao Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.) a vigilância e fiscalização do cumprimento da legislação aplicável ao mercado dos produtos cosméticos [27].

Segundo o Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro, capítulo I, artigo 2º, alínea p), entende-se por “ «produto cosmético» qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspecto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais;” e de acordo com a alínea j) do mesmo capítulo e artigo, entende-se por “ «Ingrediente cosmético» qualquer substância química ou preparação de origem sintética ou natural que entre na composição de um produto cosmético, com exceção de compostos odoríficos e aromáticos;” [27].

No segmento da evolução da indústria cosmética, surgiram novos termos e conceitos, pois a percepção do uso de produtos cosméticos não se limitou apenas à sua aplicação sobre a pele para proteger e melhorar a sua aparência. Deste modo, surgiu o termo “Cosmecêutico” (do inglês *Cosmeceuticals*) que consiste na fusão entre as palavras cosmético e fármaco, ou seja, refere-se a produtos cosméticos com benefícios terapêuticos semelhantes a fármacos [28,29]. Este termo foi utilizado pela primeira vez em 1962 por Raymond Reed, no entanto, só ganhou popularidade em 1984, através do Dr. Kligman [29]. Embora este termo não seja reconhecido pela FDA, é amplamente utilizado na indústria cosmética para definir produtos cosméticos que possuem na sua composição ingredientes ativos com propriedades medicinais que modificam a estrutura e função biológica da pele, utilizadas no controlo e proteção de patologias degenerativas da pele como a acne [28,30,31].

Os produtos cosméticos podem então apresentar-se como cremes, emulsões, loções, leites, geles e óleos para a pele, máscaras de beleza, sabonetes, sabonetes desodorizantes, preparações para banhos e duches, produtos antirrugas e entre outros, destinados a serem aplicados sobre a pele ou mucosas, podendo ser utilizados como abordagem alternativa ou complementar de tratamentos farmacológicos de patologias cutâneas [27].

### **1.4.2. Rotina cosmética na acne**

Os objetivos terapêuticos no tratamento da acne implicam vários pontos, desde o alcance do controlo da doença, à manutenção da terapêutica para prevenir crises. Para além disso, inclui também uma boa gestão da morbididade psicossocial e prevenção das cicatrizes pós acne. Deve-se ainda promover bons regimes de cuidados com a pele a longo prazo, que passa por 3 componentes essenciais, a limpeza, hidratação e a proteção [23].

No entanto, é importante salientar que o modo, a quantidade de execuções das técnicas e os produtos utilizados devem ser controladas, pois o uso em excesso pode provocar irritações e aumentar o ressecamento da pele [32].

#### **1.4.2.1. Limpeza**

A limpeza consiste na eliminação da sujidade, células mortas, oleosidade, produtos de pele acumulados e suor, através da utilização de produtos de limpeza como géis, espumas de limpeza, esfoliantes e até mesmo sabonetes. Estes produtos, no geral, contêm tensioativos que emulsificam e removem a sujidade, óleos e microrganismos e também esfoliam os queratinócitos presentes na epiderme [23].

A limpeza deve ser feita duas vezes por dia, logo pela manhã para remover os resíduos da pele da noite anterior e à noite para remover toda a sujidade acumulada durante o dia. No entanto, é importante fazer-se uma escolha acertada do produto de limpeza, pois estes conseguem ligar-se à epiderme, provocando a rotura da barreira epidérmica e por conseguinte, reduzir a sua capacidade de retenção da água, aumentar o pH e irritar a pele. Assim, um bom produto de limpeza deve promover a remoção da sujidade, sem remover os lípidos constituintes da epiderme, como as ceramidas, que impedem a perda da água transdérmica [23].

#### **1.4.2.2. Hidratação**

Após uma limpeza completa, é importante fazer-se uma boa hidratação da pele de modo a prevenir, aliviar a irritação e acalmar a pele através do atraso na evaporação da água. Os

hidratantes são uma mistura de compostos emolientes, oclusivos (como os hidrocarbonetos, ceras e silicones), lubrificantes e humectantes, que atuam formando uma camada quase impermeável à superfície do estrato córneo, reduzindo assim, a evaporação da água. Os hidratantes devem garantir um bom equilíbrio entre a água e os lípidos da pele [23,33].

São recomendados na rotina de cuidados da pele dois tipos de hidratantes, um para utilizar durante o dia, que deve incluir proteção contra a luz UV e outro para utilizar durante a noite [23].

#### **1.4.2.3 Proteção solar**

A proteção contra os raios solares e a poluição ambiental, constitui um processo fundamental na rotina de cuidados com a pele em todos os indivíduos afetados pela acne, pois é necessário evitar-se a hiperpigmentação pós-inflamatória de lesões da acne curadas recentemente, bem como evitar os sinais físicos do fotoenvelhecimento. Tal como se referiu anteriormente, estes podem ser combinados com os produtos hidratantes. Os produtos designados como protetores solares devem ter um fator de proteção solar (FPS) inscrito. A *guideline* da *Dermatological Society of Singapore* refere a necessidade de uso diário de protetores solares *oil-free* juntamente com outros comportamentos de fotoproteção especialmente em indivíduos tratados com retinóides, contraceptivos orais ou naqueles que apresentam hiperpigmentação pós-acne [10,23].

As *guidelines* europeia [34] e americana [35] foram publicadas anteriormente (2016) e por isso podem ainda não apresentar estas recomendações. Contudo, estudos recentes reforçam as recomendações de Singapura, evidenciando a necessidade de utilização de fotoproteção diária [18,36]. Num estudo realizado durante 12 semanas, onde se incluiu na rotina de cuidados com a pele acneica, um hidratante com FPS 30, os pacientes relataram diminuição na irritação das lesões da acne e um bom grau de satisfação [36].

#### **1.4.3. Principais ingredientes ativos cosméticos na abordagem da acne**

As terapêuticas farmacológicas utilizadas no tratamento da acne podem ser tópicas ou sistêmicas. No entanto, estão normalmente associadas a efeitos adversos como o ressecamento da pele, o desenvolvimento de resistências devido ao uso frequente de antibióticos e a elevados custos, o que acaba condicionando a adesão ao tratamento por parte dos pacientes [37–39]. A abordagem cosmética surge assim como cuidado complementar em muitas destas situações.

A utilização de ingredientes de origem natural como terapêuticas alternativas ou complementares no tratamento de certas patologias é uma prática comum entre pacientes e consumidores em diversas áreas da medicina como a dermatologia. Neste sentido surge a fitoterapia, que é um campo da medicina que estuda a utilização de plantas para prevenir e tratar certas patologias, como a acne [37,40].

Os ingredientes ativos à base de plantas sempre foram utilizados desde o início da humanidade na área da medicina e por isso são conhecidos como sendo seguros, eficazes e multifuncionais. Com o crescimento do mercado dos cosmeceuticos e a grande procura dos consumidores por produtos ecologicamente amigáveis (do inglês, *ecofriendly*), estes ingredientes têm vindo a ser incorporados em inúmeros produtos cosméticos para o tratamento da acne, pois dependendo da composição, estes podem fornecer diferentes propriedades tais como, antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias. Assim, além de promoverem o cuidado da pele, atuam influenciando as suas funções biológicas [31,39].

No Quadro 1.3., encontra-se uma breve descrição de alguns ingredientes ativos à base de plantas utilizados no tratamento da acne e tendo em conta o tema da presente monografia, no ponto seguinte, aborda-se de forma pormenorizada, a espécie botânica integrada neste trabalho.

**Quadro 1.3.** – Ingredientes ativos à base de plantas utilizados no tratamento da acne.

<b>Espécie Botânica</b>	<b>Compostos bioativos</b>	<b>Propriedades</b>	<b>Mecanismo de ação anti acne</b>
Partes de <i>Cocos nucifera</i> L. (Coco)	Ácido láurico, ácido cáprico, vitaminas, aminoácidos	Antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano	Os ácidos láurico e cáprico têm ação antibacteriana contra <i>P. acnes</i> [39,41,42].
Folhas de <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Camélia, planta de chá)	Derivados da catequina: epicatequina, epicatequina-galato e epigallocatequina	Antibacteriano, antioxidante, anti-inflamatório	Tem ação antimicrobiana contra <i>P. acnes</i> , induz a apoptose dos sebócitos, reduz a lipogênese e a inflamação através da redução da produção de NF-κB [42,43].
Fruto, folhas ou casca de <i>Carica papaya</i> L. (Papaia)	Papaína Flavonoides (kaempferol, quercetina, miricetina) Ácidos fenólicos (ácido ferúlico, ácido cafeico)	Antioxidante, anti-inflamatório	O ácido cafeico reduz a inflamação através da inibição da sinalização de NF-κB e a enzima papaína remove as células mortas da pele, evitando a obstrução dos poros e consequentemente o desenvolvimento da acne [39,42].
Folhas de <i>Rosmarinus officinalis</i> L. (Alecrim)	Ácido rosmarínico, carnosol e ácido carnósico	Anti-inflamatório e antibacteriano	Inibição da transcrição de NF-κB e da expressão de mRNA de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-8 e a IL-1β [44].  Um estudo realizado através do método de difusão em ágar, revelou atividade antibacteriana contra <i>P. acnes</i> com diâmetro de 8 mm de zona de inibição [45].
Extrato aquoso da fruta de <i>Berberis vulgaris</i> L. (Bérberis, uva-espim, espinheiro-vinhedo)	Protoberberinas: berberina	Anti-inflamatório, antioxidante, antimicrobiano	Inibição da lipogênese nas glândulas sebáceas [43].
Fruto de <i>Garcinia mangostana</i> L. (Mangostão)	Xantonas: α-mangostina e a c-mangostina	Antioxidante, anti-inflamatório, antimicrobiano	Estudos revelam que α-mangostina exerce, atividade antimicrobiana potente contra <i>P. acnes</i> , com uma CMI de 0,039 mg/mL, atividade anti-inflamatória através da redução de TNF-α e PGE <sub>2</sub> , e atividade antioxidante pela inibição de espécies reativas de oxigênio [43].

**Legenda:** CMI- Concentração mínima inibitória; IL- Interleucina; mRNA- Ácido Ribonucleico mensageiro; NF-κB- Fator Nuclear kappa B; PGE<sub>2</sub>- Prostaglandina E<sub>2</sub>; TNF-α- Fator de Necrose Tumoral alfa;

### **1.5. *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel**

A família botânica *Myrtaceae* compreende aproximadamente 230 espécies de plantas do gênero *Meleleuca*. Espécies como a *Melaleuca quinquenervia*, *Melaleuca bracteata*, *Melaleuca cajuputi* e *Melaleuca alternifolia*, são espécies aromáticas a partir das quais se tem extraído óleos essenciais, sendo a espécie *Melaleuca alternifolia* (Maiden & Betche) Cheel, a mais investigada para a obtenção do óleo essencial [46,47].

Esta espécie é nativa da Austrália, mais precisamente nas áreas costeiras das regiões *Queensland* e *New South Wales*, onde é vulgarmente conhecida como “árvore do chá” (do inglês “*Tea Tree*”), pois antigamente os aborígenes australianos preparavam chás aromáticos a partir das suas folhas para tratar dores de garganta e doenças de pele. Inalavam as folhas esmagadas para tratar tosses e constipações e aplicavam também sobre as feridas. O óleo essencial extraído desta espécie é mundialmente conhecido pelo nome “óleo de *Melaleuca*” aprovado oficialmente pela *Therapeutic Goods Administration of Australia* [46–50].

#### **1.5.1. Óleo essencial “*Tea tree*” ou óleo essencial de *Melaleuca***

Os óleos essenciais são líquidos voláteis oleosos e hidrofóbicos muito concentrados, obtidos a partir de diferentes materiais de origem vegetal, tais como raízes, folhas, flores, sementes e ramos pertencentes a várias espécies botânicas, por destilação por arrastamento de vapor ou por expressão, no caso dos pericarpos das espécies do gênero *Citrus*. A composição química dos óleos essenciais é determinada pela espécie, quimiotipo, localização geográfica, época da colheita, condições culturais caso a espécie seja cultivada, métodos de secagem e técnicas de extração envolvidas [51].

A produção do óleo de *Melaleuca* teve origem na Austrália e começou a ser comercializado, quando Arthur Penfold publicou na década de 1920, relatos sobre a atividade antimicrobiana, antisséptica e desinfetante do óleo. Após esses relatos, o óleo ficou muito conhecido popularmente, tendo sido utilizado pelos soldados australianos durante a Segunda Guerra Mundial, como repelente de insetos e também para controlar as infeções causadas por lesões na pele [52,53]. No entanto, com o desenvolvimento dos antibióticos e também devido ao fornecimento não confiável e qualidade variável, a indústria do óleo de *Melaleuca* entrou em declínio, tendo sido recuperado na década de 70, onde foram estabelecidas plantações em grande escala para a produção comercial do óleo de “árvore do chá” [52,53]. Assim, esta indústria evoluiu em grandes proporções tendo sido fundada a associação para a produção do óleo de “árvore do chá” denominada por “*Australian Tea Tree Industry Association Ltd. (ATTIA)*”, tornando a Austrália, a maior produtora deste óleo. Outros países como China,

África do Sul, Quênia e Tailândia também são produtores do óleo de *Melaleuca* [53]. No mercado atual, este óleo, numa concentração de 2% a 5%, encontra-se incorporado em vários produtos como cosméticos (géis, cremes, loções), produtos domésticos, óleos de massagem, velas perfumadas e produtos de higiene pessoal e também pode ser aplicado topicamente para o tratamento de patologias do foro dermatológico como acne, dermatite seborreica, queimaduras e infeções fúngicas [47,52,54].

Segundo a Farmacopeia Portuguesa o óleo de *Melaleuca* ou “óleo de árvore do chá” é um óleo essencial obtido a partir das folhas e ramos terminais de *Melaleuca alternifolia* (Maiden e Betch) Cheel, de *M. linarlifolia* Smith, de *M. dissitiflora* F. Mueller e/ou outras espécies de *Melaleuca*, pelo método arrastamento pelo vapor de água. Tem um aspeto límpido, fluido, incolor a amarelo-pálido e com cheiro característico [50].

#### **1.5.1.1. Composição**

A composição química do óleo essencial de *Melaleuca* varia de acordo com o tipo de material vegetal utilizado (plantas extemporâneas ou cultivadas: apenas folhas ou folhas e ramos terminais), o quimiotipo, a técnica de extração, a área geográfica de colheita, a genética e o estágio de desenvolvimento da planta [53,55].

Assim, para definir e limitar as variações observadas na composição química do óleo de “árvore do chá”, e para fins farmacêuticos, a Farmacopeia Portuguesa e a Norma Internacional ISO (*International Organization for Standardization*) 4730-2017, estabelecem os níveis de alguns compostos presentes no óleo essencial de *Melaleuca*, que se encontram descritas na Tabela 1.1. [50,56].

Terpinen-4-ol, terpinoleno, *p*-cimeno,  $\alpha$ -terpineol, 1,8-cineole,  $\alpha$ -pineno,  $\alpha$ -terpineno, limoleno, sabineno e  $\gamma$ -terpineno são compostos monoterpénicos, enquanto aromadendreno,  $\delta$ -cadineno, ledeno, globulol e viridiflorol são compostos sesquiterpénicos [35]. É possível observar que os compostos principais são o terpinen-4-ol, que deve possuir uma concentração mínima de 30%, o  $\gamma$ -terpineno, o  $\alpha$ -terpineno, o 1,8-cineole e o aromadendreno numa concentração máxima de 7,0%. No entanto, quando exposto a altas temperaturas, luz e humidade, a composição deste óleo altera-se, pois o  $\gamma$ -terpineno, o  $\alpha$ -terpineno e o terpinoleno são oxidados a *p*-cimeno, aumentando consideravelmente o nível deste composto, o que o torna um bom indicador de degradação oxidativa do óleo [47,50,55].

**Tabela 1.1.** – Teor em percentagem dos principais compostos do óleo essencial de *Melaleuca*.

Componentes	Farmacopeia Portuguesa		Norma ISO 4730-2017	
	Mínimo (%)	Máximo (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)
$\alpha$ -Pinoeno	1,0	6,0	1,0	4,0
Sabineno	—	3,5	Vestígios*	3,5
$\alpha$ -Terpineno	5,0	13,0	6,0	12,0
Limoneno	0,5	4,0	0,5	1,5
<i>p</i> -Cimeno	0,5	12,0	0,5	8,0
1,8-Cineole	—	15,0	Vestígios*	10,0
$\gamma$ -Terpineno	10,0	28,0	14,0	28,0
Terpinoleno	1,5	5,0	1,5	5,0
Terpinen-4-ol	30,0	—	35,0	48,0
$\alpha$ -Terpineol	1,5	8,0	2,0	5,0
Aromadendreno	—	7,0	0,2	3,0
Ledeno	—	—	0,1	3,0
$\delta$ -Cadineno	—	—	0,2	3,0
Globulol	—	—	Vestígios*	0,1
Viridiflorol	—	—	Vestígios*	0,1
Vestígios* <0.01%				

**Adaptado de:** [50,56]

Este óleo essencial pode ainda ser classificado em seis quimiotipos diferentes (Tabela 1.2.), com base na concentração (%(p/p)) dos compostos identificados, ou seja, possuem os mesmos compostos, mas em quantidades/concentrações diferentes. Deste modo, existe um quimiotipo dominado pelo composto terpinen-4-ol (tipo 1), um quimiotipo dominado pelo composto terpinoleno (tipo 2), um quimiotipo 1,8-cineole (tipo 5) e três quimiotipos (3, 4 e 6) dominados pelo composto 1,8-cineole que diferem nos níveis dos compostos terpinen-4-ol e terpinoleno. O óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*M. alternifolia*) comercializado é do quimiotipo terpinen-4-ol, tipo 1, pois este composto tem atividade antimicrobiana considerável [47,55].

**Tabela 1.2.** – Composição dos seis quimiotipos do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*.

Quimiotipo	Terpinen-4-ol	1,8-Cineole	Terpinoleno
Tipo 1	22 – 40	0 – 17	2 – 6
Tipo 2	<3	22 – 44	41 – 60
Tipo 3	10 – 14	34 – 46	16 – 24
Tipo 4	6 – 14	41 – 63	0 – 3
Tipo 5	<1	72 – 86	<1
Tipo 6	<1	65 – 80	6 – 14

Adaptado de: [55]

### 1.5.1.2. Propriedades

Desde os primeiros estudos publicados por Penfold sobre a atividade antimicrobiana do óleo essencial de “árvore do chá”, surgiram uma variedade muito grande de estudos, relatando as suas propriedades medicinais que inclui, atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiprotozoária, antioxidante e anti-inflamatória, exercidas pelos seus principais compostos que são, o terpinen-4-ol, o 1,8- cineole, o  $\alpha$ -terpineno, o  $\alpha$ -terpinoleno e o  $\gamma$ -terpineno [47,48,53,57].

#### 1.5.1.2.1. Atividade antibacteriana

De acordo com os estudos realizados *in vitro*, em bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosas*, o mecanismo de ação envolvido na atividade antibacteriana do óleo de *Melaleuca*, consiste no comprometimento da integridade estrutural e funcional da membrana bacteriana através da perda dos constituintes da membrana celular, inibição da capacidade de respiração e indução da lise celular [47]. Estudos *in vitro* recentes, realizados contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* cultivados em biofilmes, o óleo de “árvore do chá” numa concentração de 10% (v/v) e concentração mínima inibitória (CMI) de 2,5%, reduziu a taxa de sobrevivência destes. Outro estudo realizado *in vitro* com nanopartículas lipídicas sólidas contendo o óleo de *Melaleuca* a 0,3%, verificou que este possui eficácia contra biofilmes de bactérias da cavidade bucal, semelhante a cloroexidina a 0,12% [53].

Num estudo recente realizado com as bactérias gram negativas *Pseudomonas fluorescens* e *Salmonella enterica*, em biofilme, verificou-se que estas são mais resistentes ao óleo a 0,1%, quando comparadas com as bactérias em estado planctônico, como *S. enterica* e *P.*

*aeruginosa*. Obteve-se CMI de 25,46 µL/mL e 23,18 µL/mL para *P. fluorescens* e *S. enterica* em biofilme, respetivamente, e CMI de 11,82 µL/mL e 10,46 µL/mL para *S. enterica* e *P. aeruginosa* em estado planctónico, respetivamente [57].

#### 1.5.1.2.2. Atividade antifúngica

As estirpes de fungos mais utilizadas para investigar o efeito do óleo de *Melaleuca* são a *Candida albicans* e a *Candida glabrata* [53]. Estudos realizados contra estas espécies com o óleo de “árvore do chá” a 0,25%, relataram alterações na permeabilidade e funcionamento da membrana fúngica, inibição do crescimento e atraso na formação do tubo germinativo [47]. Noutro estudo realizado, o óleo foi utilizado no tratamento de infeções fúngicas invasivas em feridas, e este mostrou-se eficaz contra o crescimento dos fungos filamentosos causadores de infeção. Avaliou-se a atividade *in vitro* do óleo de *Melaleuca* contra as espécies *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* e obteve-se CMI entre 0,008 – 0,25%, 0,016 – 0,4% e 0,06 – 2,0% (v/v), respetivamente [53].

Outro estudo realizado com o objetivo de avaliar a atividade do fluconazol contra 32 estirpes de *Candida albicans* resistentes ao fluconazol expostas a concentrações sub-letais (1,0% a 0,0075%) deste óleo ou do seu composto terpinen-4-ol, verificou que, com CMI de 0,06% a 0,5%, ambos aumentaram potentemente a atividade do fluconazol contra as estirpes de *C. albicans* resistentes. E no geral, 62,5% das espécies resistentes passaram a ser classificados como suscetíveis, 25,0% apresentaram suscetibilidade intermédia e 12,5% continuaram resistentes [58].

#### 1.5.1.2.3. Atividade antiviral

Num estudo *in vitro* realizado contra os vírus *herpes simplex 1 e 2 (HSV-1)* e *(HSV-2)*, o óleo de “árvore do chá” mostrou ser mais eficaz contra o vírus antes de infetar a célula hospedeira e durante a fase de adsorção (ligação à membrana da célula hospedeira), do que após a penetração na célula hospedeira. Determinou-se também que a concentração necessária para inibir em 50% a formação de placas foi de 0,0009% para HSV-1 e de 0,0008% para HSV-2, em comparação com o grupo controlo (não exposto ao óleo) [47,53,59]. Noutros trabalhos, este óleo demonstrou eficácia e aceitabilidade por parte dos utentes no tratamento do herpes labial e também no tratamento de verrugas originadas pelo papilomavírus humano (HPV) [59].

Dados sobre a atividade antiviral do óleo de *Melaleuca* numa concentração de 0,01% (v/v) contra o vírus *influenza A/PR/8*, subtipo H1N1 revelam que este impede o crescimento do

vírus através da inibição da replicação, interferindo com a acidificação do compartimento intralisossomal [60].

#### **1.5.1.2.4. Atividade antiprotozoária**

Poucos são os estudos que relatam a atividade do óleo de *Melaleuca* contra protozoários. No entanto, foi demonstrado que este óleo em concentrações de 403 mg/ml e 0,5 mg/ml, reduziu em 50%, o crescimento dos protozoários *Leishmania major* e *Trypanosoma brucei*, respectivamente, em comparação com o grupo de controlo. Além disso, outros estudos *in vitro* relatam a inibição total do crescimento de protozoários como *Trichomonas vaginalis* e *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, quando tratados com o óleo numa concentração de 300 mg/ml e 5%, respectivamente [47,59].

#### **1.5.1.2.5. Atividade antioxidante**

Os compostos  $\alpha$ -terpineno,  $\alpha$ -terpinoleno e  $\gamma$ -terpineno foram descritos como possuindo atividades antioxidantes mais potentes que o terpinen-4-ol e verificando-se ainda que o óleo de *Melaleuca* a 10  $\mu$ g/ml exerceu melhor efeito antioxidante em comparação com o hidroxitolueno butilado (antioxidante alimentar sintético) [53,59].

Foram realizados ensaios com o 2,2-difenil-1 picrilhidrazil (DPPH) e com ácido tiobarbitúrico (TBA), onde o óleo de *Melaleuca*, em comparação com outros antioxidantes naturais (vitaminas C e E, quercetina), reduziu metade do DPPH numa concentração de 48,35  $\mu$ g/ml e inibiu a peroxidação lipídica em 50%, com uma concentração inibitória de 135,9  $\mu$ g/ml [53,61]. A atividade antioxidante do óleo de *Melaleuca* em comparação ao óleo essencial de *Eucalyptus globulus* foi determinada através de um ensaio com DPPH e verificou-se que as concentrações necessárias para reduzir o DPPH em 50%, foi de 24,0  $\mu$ g/mL e 48,0  $\mu$ g/mL, respectivamente [53].

#### **1.5.1.2.6. Atividade anti-inflamatória**

Através de estudos *in vitro* e *in vivo*, comprovou-se a evidência mítica de que o óleo de *Melaleuca* afeta as respostas imunes. Nos estudos *in vitro*, demonstrou-se então que, este óleo pode inibir em 50% a produção de mediadores inflamatórios, como o TNF- $\alpha$ , as IL-1 e IL-10, por monócitos do sangue periférico humano ativados por lipopolissacáridos, e também a

síntese de prostaglandina E<sub>2</sub> em 30%. O óleo de “árvore do chá” parece também diminuir a produção de espécies reativas de oxigénio pelos neutrófilos e monócitos estimulados. Já em estudos *in vivo*, realizados em animais e humanos, o óleo demonstrou efeito sobre reações de hipersensibilidade induzidas por histamina, reduzindo o edema e modulando a vasodilatação e o extravasamento do plasma associados a inflamação provocada pela histamina [47].

## 2. Objetivos

Este trabalho teve como objetivo principal a avaliação da eficácia e segurança da utilização do óleo de “árvore do chá”, mais conhecido como óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*Tea tree oil*) no tratamento da acne, bem como a sua utilização em produtos cosméticos, através de uma revisão integrativa da literatura.

Como objetivo secundário pretendeu-se ainda comparar a sua eficácia e tolerância em termos de efeitos adversos, com outras terapêuticas utilizadas no tratamento da acne.

### 3. Metodologia

Na realização desta monografia, fez-se uma revisão integrativa da literatura, com base em artigos científicos de ensaios clínicos publicados e referenciados em motores de busca como o PubMed, Scopus e BOn. Os termos utilizados na pesquisa foram “melaleuca alternifolia”, “tea tree oil”, “acne”, “clinical trial”, “cosmetic” e “cosmeceutical”. Estes termos foram pesquisados no título e resumo e feitas as seguintes combinações: “melaleuca alternifolia” OR “tea tree oil” AND “acne” AND “cosmetic” OR “cosmeceutical”.

Foram incluídos artigos publicados em inglês ou português, publicados a partir de 2002 inclusive, e que descreviam estudos experimentais, realizados com o óleo essencial de “árvore do chá” no tratamento da acne. Foram excluídos estudos de revisão, meta-análises e artigos onde não foram encontrados os termos de pesquisa ou em que não existia uma correlação entre eles. Esta pesquisa foi realizada no período compreendido entre 1 de março e 30 de julho de 2022. A Figura 3.1. apresenta a forma de seleção dos artigos a integrar no presente trabalho.

Após colocação das palavras-chave nos vários motores de busca, foram identificados 107 artigos, tendo-se excluído 94 após leitura do título e *abstract* e aplicados os critérios de exclusão. Posteriormente identificaram-se os artigos duplicados (n=8), restando para a revisão integrativa da literatura, 4 artigos que descreviam ensaios clínicos utilizando óleo essencial de “árvore do chá” na abordagem da acne.

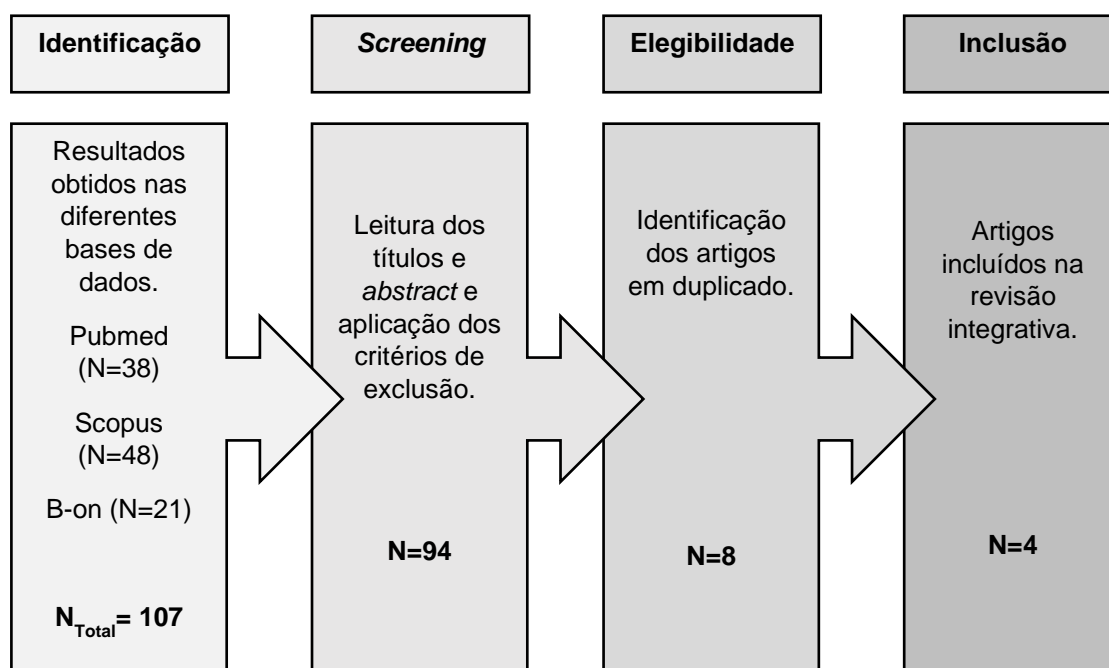


Figura 3.1. – Triagem dos artigos encontrados.

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1. Caracterização dos estudos incluídos

Na Tabela 4.1. encontram-se descritas as características dos 4 estudos incluídos na revisão integrativa. Destes estudos, um era estudo piloto não controlado [62] e três eram ensaios clínicos randomizados controlados [63–65], desenvolvidos entre 2007 e 2019.

Nos ensaios clínicos controlados, as formulações contendo o óleo de *M. alternifolia* foram comparadas com placebo (gel de carbopol) [63], com um ingrediente ativo à base plantas, a *Chamaecyparis obtusa* fermentada por *Lactobacillus* (COFL) a 5% (creme) [64] e com o peróxido de benzoílo a 2,5% (creme), uma terapêutica utilizada no tratamento da acne [65].

No total participaram nos estudos 189 pessoas, homens e mulheres, com idades médias de cerca de 20 anos. O trabalho com maior número de indivíduos foi um estudo randomizado cego controlado, desenvolvido em 2019, na Tailândia, e integrou 77 indivíduos (39 no grupo intervenção e 38 no grupo controlo) [65]. O estudo piloto de fase II aberto não controlado, desenvolvido em 2016 na Austrália, contou com apenas 18 participantes [62].

Os estudos foram realizados em graus de acne leve a moderada classificados por diferentes sistemas, nomeadamente, a contagem do número de lesões [62,63], o sistema de classificação Leeds modificado [64,65] e a escala *Investigator's Global Assessment* (IGA) [62]. No sistema de classificação Leeds modificado a acne é classificada em 12 graus de severidade e na escala IGA as pontuações foram definidas do seguinte modo: 0- pele clara sem lesões; 1- quase clara, com lesões raras; 2- grau leve com algumas lesões não inflamatórias e não mais do que algumas inflamatórias; 3- grau moderado com muitas lesões não inflamatórias e algumas inflamatórias e 4- grau severo com muitas lesões não inflamatórias e inflamatórias, mas não mais do que alguns nódulos. A metodologia de contagem do número de lesões tem em conta o tipo de lesão (inflamatória e não inflamatória), mas principalmente o número de lesões presentes no indivíduo [6,62]. As diferentes metodologias utilizadas para classificação da acne resultam numa dificuldade de comparação da gravidade da patologia entre os indivíduos dos vários trabalhos integrados nesta revisão, ainda que todos tenham descrito ter integrado acne leve a moderada.

Relativamente às formas farmacêuticas utilizadas nos estudos, foram géis e cremes de aplicação cutânea facial com a posologia de duas vezes por dia. No estudo de Malhi H. *et al.* (2016) [62] utilizou-se um gel com óleo de *M. alternifolia* numa concentração de 200 mg/g e um produto de limpeza facial com o mesmo óleo numa concentração de 7 mg/g, aplicados duas vezes ao dia durante 12 semanas. Nos restantes trabalhos apenas foi utilizada uma fórmula contendo óleo de “árvore do chá”. No caso de Enshaieh *et al.* (2007) [63] utilizou-se

um gel do óleo de “árvore do chá” a 5%, já no estudo de Kwon H *et al.* (2014) [64] utilizou-se um creme do óleo de “árvore do chá” a 5% e por fim, no estudo de Lubtikulthum *et al.* (2019) [65] utilizou-se um gel com o óleo de *M. alternifolia* e vários extratos de plantas (*Allium cepa*, *Lavandula*, *Garcinia mangostana*, *Aloe vera*, *Morus papyrifera*) combinado com niacinamida a 4%. Verifica-se que a nível dos produtos utilizados há também algumas diferenças, não só no número de produtos cosméticos utilizados, como nas formas farmacêuticas utilizadas. Para além disso, as concentrações de óleo de “árvore do chá” utilizadas nos trabalhos foram ligeiramente diferentes, ainda que dois trabalhos [63,64] tenham utilizados concentrações de óleo de “árvore do chá” de 5%, embora veiculada em formas farmacêuticas diferentes. Lubtikulthum *et al.* [65] utilizou o óleo de *Melaleuca* num produto cosmético que continha outros extratos vegetais e niacinamida o que poderá levar a um viés nos resultados, uma vez que os outros extratos utilizados também apresentam eficácia na abordagem da acne assim como a niacinamida [65]. Uma revisão apresentou resultados favoráveis à utilização de niacinamida tópica ou oral na abordagem da acne [66]. Ainda que os resultados tivessem sugerido um efeito pouco claro e a necessidade de investigação adicional, não se pode excluir o viés da presença de outros ingredientes ativos na composição dos produtos testados nos resultados obtidos [66].

A eficácia clínica dos cosmeceuticos com o óleo de “árvore do chá” nos estudos foi avaliada através de medidas de resultados como, o número de lesões cutâneas (lesões inflamatórias e não inflamatórias) [62–65], a severidade da acne [62–64], produção de sebo [62,64], a produção de porfirinas [65], a adesão ao tratamento [62,65], a avaliação pelos participantes [62,65] e a qualidade de vida dos participantes [65]. Avaliou-se ainda, a ocorrência de efeitos adversos nos quatro estudos, a aceitabilidade do produto [62] e também a atividade antibacteriana *in vitro* contra a bactéria *P. acnes*, que é um dos fatores desencadeantes da acne [62,64].

**Tabela 4.1. – Características dos artigos incluídos.**

Referências	Autores	Ano e Local	Objetivo do estudo	Tipo de estudo	Nº de pessoas (GI/GC)	Idade média (anos)	Ingrediente ativo/Placebo	Formas farmacêuticas	Severidade	Duração do estudo
[62]	Malhi H. <i>et al.</i>	2016, Austrália	Avaliação da eficácia, tolerância e aceitabilidade na utilização de um gel e um produto de limpeza facial com o óleo essencial.	Estudo piloto de fase II não controlado aberto	18	26	NA	Gel	Grau leve a moderada	12 semanas
[63]	Enshaieh <i>et al.</i>	2007, Irão	Determinação da eficácia do óleo de “árvore do chá” na acne leve a moderada.	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	60 (30/30)	19,3 ± 3,1 (GI) 19,1 ± 2,6 (GC)	Carbopol	Gel	Grau leve a moderada	45 dias
[64]	Kwon H <i>et al.</i>	2014, Coreia do Sul	Comparação da eficácia clínica, segurança e alterações histopatológicas entre <i>Chamaecyparis obtusa</i> fermentada por <i>Lactobacillus</i> e o óleo de “árvore do chá”.	Estudo randomizado duplo-cego controlado	34	25.9 ± 5.6 anos	<i>Chamaecyparis obtusa</i> fermentada por <i>Lactobacillus</i> 5%	Creme	Grau leve a moderada	8 semanas
[65]	Lubtikulthum P. <i>et al.</i>	2019, Tailândia	Avaliação da eficácia de extratos de ervas para o tratamento da acne leve a moderada.	Estudo randomizado cego controlado de não inferioridade.	77 (39/38)	21.79 ± 2.238 (GI) 21.89 ± 2.153 (GC)	Peróxido de benzoílo a 2,5%	Gel/ Creme	Grau leve a moderada	12 semanas

**Legenda:** GC- grupo controle; GI- grupo intervenção; NA – não aplicável

## 4.2. Número de lesões totais

O número total de lesões que resulta da soma das lesões não inflamatórias e inflamatórias, foi uma medida de resultado utilizada em três [62,63,65] dos quatro estudos. Em todos foi possível verificar uma diminuição do número total de lesões, após os tratamentos com os cosmecêuticos à base do óleo de *M. alternifolia*. No estudo de Malhi *et al.* [62], a média do número das lesões totais no início do estudo foi de 23,7, ao fim de 4 semanas foi de 17,2 ( $P < 0,05$ ), ao fim de 8 semanas foi de 15,1 ( $P < 0,01$ ), e ao fim de 12 semanas foi de 10,7 ( $P < 0,001$ ), ou seja, em termos de percentagem, o número de lesões totais reduziu numa média de 54% desde o início do estudo até ao final das 12 semanas de estudo. Estas alterações foram consideradas estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ). No entanto, a eficácia clínica foi definida como uma redução de 40% do número de lesões totais em 12 semanas, e segundo esse critério, os produtos foram eficazes em 11 dos 18 participantes [62].

No estudo de Enshaieh *et al.* [63], o grupo que utilizou o gel do óleo de “árvore do chá” a 5%, apresentou uma média do número das lesões totais no início do tratamento de 21,16 e após as seis semanas, a média foi de 11,33, uma redução estatisticamente significativa ( $P = 0,035$ ), de 43,64%. Já no grupo placebo, a redução foi de uma média de 19,53 para 17,23 (12,03%), uma diferença que não foi estatisticamente significativa ( $P=0,09$ ). Foi possível assim verificar uma diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,000$ ) entre os dois grupos na redução do número total de lesões, e com base nesta medida de resultado, o gel com o óleo de “árvore do chá” foi considerado 3,55 vezes mais eficaz que o gel de carbopol utilizado como placebo [63].

Já no estudo de Lubtikulthum *et al.* [65], foi feita uma análise por “intenção de tratar”, ou seja, incluía todos os participantes que completaram o estudo e uma análise “por protocolo”, ou seja, incluía apenas os participantes que completaram e cumpriram todos os critérios de inclusão do estudo. Na primeira análise, a média do número das lesões totais reduziu de  $78,69 \pm 38,46$  (desvio padrão-DP) para  $46,08 \pm 22,21$  no grupo que aplicou o gel com óleo de *M. alternifolia* e vários extratos de plantas, e no grupo que aplicou o creme com peróxido de benzoílo a 2,5% (usado como controlo), reduziu de  $79,29 \pm 38,01$  para  $46,45 \pm 27,87$ , ao fim das 12 semanas de estudo. Na análise “por protocolo”, a média do número das lesões totais reduziu de  $78,18 \pm 34,85$  para  $44,32 \pm 19,59$ , no grupo que aplicou o gel e no grupo que aplicou o creme (controlo), reduziu de  $78,74 \pm 41,80$  para  $40,65 \pm 21,93$ , ao fim das 12 semanas. Baseando-se apenas na análise por “intenção de tratar”, estas diferenças foram consideradas estatisticamente significativas ( $P < 0,001$ ) e de modo geral, verificou-se uma diminuição gradual do número das lesões em ambos os grupos, no entanto, o gel foi menos eficaz. Contudo, no grupo da análise “por protocolo”, os autores não reportaram se a diferença

observada foi ou não estatisticamente significativa, não se podendo, portanto, afirmar que o gel do óleo de *Melaleuca* e os vários extratos de plantas seja mais eficaz no tratamento de lesões da acne [65]. Para além disso, as formas farmacêuticas utilizadas para veicular os ingredientes em teste são diferentes, e podem resultar em diferenças nas conclusões finais, pois os cremes são formas farmacêuticas que correspondem a emulsões e possuem duas fases, uma oleosa e outra aquosa, podendo ser do tipo óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O), já os géis são formas farmacêuticas que podem possuir uma ou duas fases distintas e devem ter na sua constituição um agente gelificante, geralmente polímeros sintéticos e/ou naturais [67]. Numa pele acneica é importante que os produtos utilizados não exacerbem a oleosidade à superfície da pele, devendo optar-se por produtos com a fase externa hidrofílica [33,68].

Este trabalho realizou também um estudo paralelo de não inferioridade, com base na diferença das percentagens de redução do número de lesões (totais, não inflamatórias e inflamatórias) entre os dois tratamentos, com o objetivo de avaliar se o gel com o óleo de *M. alternifolia* e vários extratos de plantas é não inferior ao creme com peróxido de benzoílo a 2,5%. No entanto, os resultados obtidos foram inconclusivos e os autores relataram vários motivos para tal, como por exemplo, a grande diferença no desvio padrão das percentagens entre os dois grupos em estudo, a melhor penetração percutânea do creme em relação ao gel devido à presença do tensioativo aniónico (docusato de sódio) e outros compostos como a glicerina na sua composição, o pequeno tamanho da amostra e o método de avaliação da melhoria da acne [65].

#### **4.2.1. Número de lesões não inflamatórias**

O número de lesões não inflamatórias foi avaliado pelo número de comedões e verificou-se uma redução estatisticamente significativa em todos os trabalhos analisados que incluíram esta medida de resultado [63–65].

No estudo de Enshaieh *et al.* [63], o grupo que utilizou o gel do óleo de *M. alternifolia* a 5%, reduziu 40,24% do número médio de comedões (de 12,23 para 6,46), uma diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,000$ ) e o grupo placebo reduziu 12,13% (de 12,86 para 10,80), diferença também considerada estatisticamente significativa ( $P = 0,001$ ). Comparando os resultados obtidos entre os dois grupos, houve uma diferença significativa na redução das lesões não inflamatórias ( $P = 0,000$ ) [63].

No estudo de Kwon *et al.* [64], no lado facial tratado com o creme do óleo de “árvore do chá” a 5%, verificou-se, em 8 semanas de estudo, uma redução de 23,7% (de 31,2 para 23,8;  $P <$

0,05) do número médio das lesões não inflamatórias enquanto, no lado tratado com o creme de COFL a 5% a redução foi de 52,6% (de 33,1 para 15,7;  $P < 0,01$ ), sendo que neste lado facial, a redução do número das lesões não inflamatórias começou a ser evidente ( $P < 0,05$ ), logo após 4 semanas do início do tratamento e no outro lado facial, só se observou este fenómeno após as 8 semanas de tratamento. Embora ambos os tratamentos tenham sido eficazes na redução do número das lesões não inflamatórias, o creme de COFL foi mais eficaz [64].

Por fim, no estudo de Lubtikulthum *et al.* [65], baseando-se novamente nos resultados obtidos na análise por “intenção de tratar”, após as 12 semanas de tratamento, o número médio de comedões reduziu de  $68,05 \pm 37,24$  para  $40,33 \pm 19,83$ , no grupo que aplicou o gel com óleo de *M. alternifolia* e vários extratos de plantas e de  $68,63 \pm 35,15$  para  $41,58 \pm 26,01$  no grupo que aplicou o creme com peróxido de benzoílo. Estas reduções foram consideradas estatisticamente significativas em ambos os grupos ( $P < 0,001$ ), no entanto, a redução foi superior com o creme de peróxido de benzoílo, embora não tenha sido reportada pelos autores, a sua significância estatística [65]. Tal como para o número total de lesões, neste trabalho o produto cosmético não demonstrou maior eficácia face ao medicamento utilizado como controlo. Contudo, os valores foram significativos podendo indicar que um gel com as características utilizadas neste trabalho possa ser uma alternativa na abordagem cosmética da acne.

#### **4.2.2. Número de lesões inflamatórias**

No estudo de Enshaieh *et al.* [63], o número de lesões inflamatórias foi avaliado pelo número de pápulas e pústulas inflamatórias, individualmente. Relativamente ao número de pápulas, a redução foi superior no grupo que aplicou o gel do óleo de *M. alternifolia* (46,06%), comparativamente ao grupo placebo (9,70%), tendo sido considerada estatisticamente significativa, apenas no grupo de intervenção ( $P = 0,004$ ). A diferença entre os dois grupos na diminuição do número de pápulas também foi significativa ( $P = 0,022$ ). E quanto ao número de pústulas, reduziu no grupo de intervenção (47,45%) com significância estatística ( $P = 0,001$ ) e no grupo placebo verificou-se um agravamento nessas lesões, pois a média foi de 2,30 para 2,36 no final do estudo. A diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ( $P = 0,001$ ) [63]. Neste trabalho, o grupo controlo apenas aplicou um gel de carbopol, um polímero sintético de ácido acrílico sem atividade anti-acne, utilizado na indústria cosmética e farmacêutica em sistemas de gel para a libertação controlada de fármacos, devido às suas propriedades organoléticas, elevada viscosidade e compatibilidade com inúmeros ingredientes ativos, o que pode de algum modo justificar a diferença entre os grupos

analisados [69]. É um polímero sintético bem tolerado e que provoca baixa irritação cutânea, não devendo por isso ser a justificção para o aumento de lesões inflamatórias na pele dos indivíduos do grupo controlo [70].

Nos estudos de Kwon *et al.* e Lubtikulthum *et al.* [64,65], tal como se verificou nas lesões não inflamatórias, a redução das lesões inflamatórias, foi maior no lado facial tratado com o creme de COFL (65,3%;  $P < 0,01$ ), em comparação ao lado facial tratado com o creme do óleo de “árvore do chá” (38,2%;  $P < 0,01$ ) ao fim das 8 semanas de estudo e também foi superior no grupo tratado com o creme de peróxido de benzoílo (de  $10,66 \pm 6,201$  para  $4,87 \pm 3,91$ ;  $P < 0,01$ ), comparativamente ao grupo que aplicou o gel (de  $10,64 \pm 7,257$  para  $5,67 \pm 5,26$ ;  $P < 0,01$ ) no final do estudo, respetivamente [64,65].

Os autores do estudo [64] investigaram os mecanismos terapêuticos envolvidos na eficácia do creme de COFL, através da análise histológica e imuno-histoquímica de amostras de pele dos pacientes, onde verificaram uma rápida diminuición na expressão da proteína NF- $\kappa$ B no lado facial tratado com o creme de COFL, em comparação ao outro lado facial tratado com o creme do óleo de *M. alternifolia*. A sinalização da proteína NF- $\kappa$ B induz a expressão genética de citocinas inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da acne. Relataram ainda que este efeito anti-inflamatório se deve aos compostos bioativos, ácido di-hidroxibenzóico, taxifolina e quercetina, que após a fermentação por *Lactobacillus*, se encontram em teores elevados, no entanto, os autores afirmam que são necessários mais estudos para confirmar estes mecanismos propostos por eles [64].

### 4.3. Severidade da acne

A severidade da acne foi inserida como medida de resultado da eficácia dos cosmeceuticos com o óleo de *M. alternifolia* em três estudos e utilizaram os seguintes sistemas de classificação, IGA [62], *Acne Severity Index* (ASI) [63] e Leeds modificado [64].

O sistema de classificação IGA foi utilizado do estudo de Malhi *et al.* [62] onde se constatou uma redução na severidade da acne pois, ocorreu uma diminuición do *score* médio de 2,4 no início do estudo para 1,9 no final do estudo, com significância estatística ( $P < 0,05$ ) [62].

No estudo de Enshaieh *et al.* [63], o índice de severidade da acne foi calculado pela seguinte fórmula:  $ASI = \text{Pápulas} + (2 \times \text{pústulas}) + (\text{comedões}/4)$ . A média do valor de ASI reduziu de 14,18 para 7,64 (40,49%), no grupo de intervenção, uma diferença considerada estatisticamente significativa ( $P = 0,000$ ) e no grupo placebo, reduziu de 12,35 para 11,56 (7,04%), uma diferença não significativa ( $P = 0,051$ ). Assim, segundo esta medida de

resultado, o gel de óleo de *M. alternifolia* foi 5,75 vezes mais eficaz que o placebo (carbopol), com uma diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,000$ ) [63].

Pelo sistema de classificação Leeds modificado, o grau de severidade da acne no estudo de Kwon *et al.* [64], no início do tratamento foi de 4,0 para ambos os lados faciais e ao fim de 8 semanas de tratamento, reduziu para 1,8 ( $P < 0,01$ ) e 2,9 ( $P < 0,01$ ), no lado tratado com o creme de COFL e no lado com o creme do óleo de “árvore do chá”, respectivamente. Fez-se ainda uma avaliação através de fotografias clínicas, onde se observam melhorias nas lesões da acne em ambos os lados, no entanto, foram mais acentuadas no lado facial tratado com o creme de COFL [64].

#### **4.4. Produção de sebo**

Apenas dois estudos [62,64] avaliaram a ação dos cosmeceuticos na produção do sebo. No estudo de Malhi *et al.* [62], esta medida de resultado foi avaliada pelos investigadores como a oleosidade da pele, através de uma escala com cinco pontos (0- Nenhum; 1- Mínimo; 2- Leve; 3- Moderado; 4- Grave), e no estudo de Kwon *et al.* [64] foi através de um Sebumeter® (dispositivo de medição). A medida utilizada neste último trabalho parece ser mais concreta uma vez que utiliza resultados objetivos medidos através de dispositivos.

No primeiro estudo, a pontuação média da oleosidade facial no início foi de 2,0 (leve) e no final do tratamento, reduziu para 1,1 (Mínimo), uma diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,01$ ) [62]. Já no segundo estudo, verificou-se uma diminuição gradual da produção de sebo no lado facial tratado com o creme de COFL ao longo das 8 semanas de estudo, no entanto, no lado facial tratado com o creme do óleo de “árvore do chá” não se verificou alterações significativas, resultando numa diferença evidente entre os dois lados ( $P < 0,05$ ). Os autores avaliaram ainda o tamanho das glândulas sebáceas, que diminuiu, apenas no lado facial tratado com o creme de COFL, de uma área média inicial de  $0,38 \pm 0,11 \text{ mm}^2$  para uma média final de  $0,24 \pm 0,09 \text{ mm}^2$ . Esta diminuição foi estatisticamente significativa ( $P = 0,03$ ) [64].

Os autores do estudo [64] justificaram através da análise histológica e imuno-histoquímica, que a sebossupressão resultou da diminuição da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1 (SREBP-1), um dos reguladores da lipogénese nas glândulas sebáceas. Quanto à redução do tamanho das glândulas sebáceas após o tratamento com o creme de COFL, os autores relataram que os compostos bioativos quercetina e taxifolina, podem de algum modo, ter contribuído para esse efeito. No entanto, afirmam que o tamanho pequeno da amostra pode ter afetado os resultados obtidos, pois não se verificou redução do tamanho no lado

facial tratado com o creme do óleo de *M. alternifolia*, sendo necessário confirmar em estudos futuros [64].

#### 4.5. Produção de porfirinas

Entre os estudos incluídos no presente trabalho, apenas o estudo de Lubtikulthum *et al.* [65] utilizou este parâmetro como medida de resultado. A quantificação do número de porfirinas está relacionada com a quantidade da bactéria *P. acnes* existente na pele e foi realizada através do sistema de análise VISIA® que possui uma fonte UV, permitindo visualizar as porfirinas. Após as 12 semanas de tratamento, o número médio de porfirinas diminuiu significativamente, de  $1511,17 \pm 1126,23$  para  $1204,45 \pm 765,73$  ( $P = 0,003$ ), no grupo que aplicou o gel com óleo de *M. alternifolia* e vários extratos de plantas e de  $1815,73 \pm 1313,87$  para  $1397,43 \pm 916,20$  ( $P < 0,001$ ), no grupo que aplicou o creme de peróxido de benzoílo. A diferença entre as reduções observadas nos dois grupos, não foi estatisticamente significativa ( $P = 0,425$ ), uma vez que ambos os grupos demonstraram reduções semelhantes [65].

As porfirinas, como a coproporfirina III, são metabolitos pró-inflamatórios endógenos da bactéria *P. acnes* produzidas na unidade pilosebácea, capazes de gerar espécies reativas de oxigênio, que ativam processos inflamatórios como a peroxidação do esqualeno, que pelos mecanismos referidos anteriormente (secção 1.2.), desencadeiam a acne [11]. São fluoróforos nativos que emitem fluorescência sob luz UV-A (320-340 nm), permitindo a sua determinação através da fluorescência vermelho-laranja [71]. No entanto, os autores do estudo [65] relataram que a utilização desta medida para avaliar a eficácia de um cosmecêutico ou medicamento é controversa pois, estudos afirmam que fluorescência vermelho-laranja tem baixa sensibilidade e pode não estar apenas relacionada com a população de *P. acnes*, mas também com a quantidade de sebo presente na pele [65].

#### 4.6. Adesão ao tratamento

Dois estudos [62,65] avaliaram a adesão aos tratamentos através de diferentes técnicas e em ambos os estudos, a adesão foi elevada. No estudo de Malhi *et al.* [62] a avaliação foi feita através do registo da hora do dia em que os participantes aplicaram os produtos, a cada visita clínica. No final do estudo, a adesão foi alta com uma taxa média de aplicação de  $96\% \pm 6,1\%$  [62]. Relativamente ao estudo de Lubtikulthum *et al.* [65], a taxa de adesão foi calculada, dividindo o número de vezes em que se aplicou o produto pelo número de doses prescrito durante as 12 semanas de tratamento. Deste modo, na análise por “intenção de tratar”, a taxa

média de adesão foi significativamente maior no grupo que aplicou o gel com óleo de *M. alternifolia* e vários extratos de plantas (92,86%) em comparação ao grupo que aplicou o creme de peróxido de benzoílo (86,31%) ( $P = 0,002$ ). Esta diferença deve-se ao facto de o peróxido de benzoílo a 2,5% ter provocado irritação cutânea nas primeiras semanas do tratamento e além disso, verificou-se uma menor ocorrência de efeitos adversos no grupo de intervenção, justificando a elevada adesão [65].

#### **4.7. Avaliação da eficácia pelos participantes**

Os participantes de dois estudos [62,65] contribuíram na avaliação da eficácia dos tratamentos com as suas opiniões sobre a evolução da acne e a satisfação em relação ao tratamento.

No estudo de Malhi *et al.* [62], foi solicitado aos participantes o registo no final de cada semana de tratamento das alterações observadas na severidade da acne com as seguintes respostas: “pior”, “um pouco pior”, “mais ou menos a mesma”, “ligeiramente melhor” e “significativamente melhor”. As respostas mais frequentes foram que a acne se apresentava “mais ou menos a mesma” (46%) ou “ligeiramente melhor” (43%), comparativamente a semana anterior [62].

Relativamente a avaliação da satisfação com o tratamento, no estudo de Lubtikulthum *et al.* [65] foi efetuado através de uma escala com sete pontos: -3 = extremamente insatisfeito; -2 = muito insatisfeito; -1 = insatisfeito; 0 = nem satisfeito nem insatisfeito; 1 = satisfeito; 2 = muito satisfeito; 3 = extremamente satisfeito. Em termos de satisfação com a eficácia do tratamento, não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $P = 0,391$ ), no entanto, os participantes revelaram uma maior satisfação com a administração do gel com óleo de *M. alternifolia* e vários extratos de plantas, que resultou numa diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,011$ ). Este fenómeno contribuiu para a elevada adesão observada no tratamento com este cosmecêutico [65]. Como referido anteriormente, no grupo controlo, que utilizou um produto contendo peróxido de benzoílo, a existência de reações adversas resultou em menor adesão ao tratamento, podendo também justificar a diferença de satisfação encontrada entre os grupos. Outros estudos realizados relatam a ocorrência de irritações aquando da utilização de produtos com o peróxido de benzoílo, o que acaba por condicionar o seu uso clínico e satisfação por parte dos indivíduos com acne [72–74].

Em suma, ambos os trabalhos relatam resultados positivos relativamente à avaliação da eficácia por parte dos participantes. Há sempre a considerar que esta avaliação é mais subjetiva que as avaliações usadas e referidas anteriormente, nomeadamente severidade da acne e número de lesões. Assim, ainda que a avaliação seja positiva, o trabalho [65]

apresentou alguns resultados objetivos que não mostravam diferenças significativas para o grupo controle.

#### **4.7.1. Qualidade de vida dos participantes**

Somente o estudo de Lubtikulthum *et al.* [65] avaliou o efeito dos tratamentos na qualidade de vida dos participantes, através do questionário *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (versão tailandesa), que tem como objetivo, medir o quanto um problema de pele pode afetar a vida de um indivíduo. De acordo com este questionário, ambos os tratamentos promoveram um aumento significativo ( $P < 0,001$ ) na qualidade de vida dos participantes, no entanto, quando comparados entre si, a diferença não foi considerada estatisticamente significativa ( $P = 0,344$ ). Deste modo o trabalho concluiu que ambos os tratamentos poderiam ter impacto na qualidade de vida dos indivíduos [65].

#### **4.8. Efeitos adversos e aceitabilidade do produto**

Os efeitos adversos associados à utilização dos produtos à base do óleo essencial de *M. alternifolia* reportados pelos quatro estudos, foram muito pouco, tendo sido considerado como bem tolerado, sem que nenhum tenha reportado efeitos adversos severos.

No estudo de Malhi *et al.* [62], a tolerância foi classificada numa escala de cinco pontos (0- Nenhum e 4- Severo) e após o início do estudo, 3 participantes queixaram-se de descamação e ressecamento moderado da pele, no entanto, no final do estudo estes efeitos adversos desapareceram sem intervenção [62].

No estudo de Enshaieh *et al.* [63], 5 participantes do grupo tratado com o gel do óleo de “árvore do chá” relataram queixas de descamação e prurido mínimo, sensação de queimadura ao aplicar o gel, sendo que 4 participantes do grupo placebo também reportaram os dois últimos efeitos adversos [63].

Relativamente ao estudo de de Kwon *et al.* [64], no lado facial tratado com o creme do óleo de “árvore do chá”, 4 participantes relataram ressecamento leve e 6 relataram eritema e descamação, enquanto no outro lado tratado com o creme de COFL, dois pacientes relataram eritema leve e outros dois ressecamento [64].

Finalmente, no estudo de Lubtikulthum *et al.* [65], os participantes do grupo tratado com o gel com óleo de *M. alternifolia* e vários extratos de plantas apresentaram menos efeitos adversos, como o *peeling*, a oleosidade e ressecamento, em relação ao grupo tratado com o creme de

peróxido de benzoílo, que além destes apresentou ainda o desenvolvimento de algumas pápulas como efeito adverso [65]. O ressecamento da pele ocorrido no grupo que aplicou o gel com o óleo de *M. alternifolia* e os vários extratos de plantas pode estar associado a ação antisseborreica dos vários ingredientes ativos, como também a composição do gel, pois este pode não possuir agentes emolientes suficientes que permitam a sua penetração percutânea, tal como foi referido pelos autores, acabando por levar a desproteção do estrato córneo e consequentemente ao ressecamento da pele. Já no grupo que aplicou o creme de peróxido de benzoílo, as reações desencadeadas podem estar associadas ao próprio peróxido de benzoílo, como referido anteriormente [33].

A aceitabilidade do produto quanto às suas características e impressão geral do seu uso, foi avaliado apenas no estudo de Malhi *et al.* [62] através da realização de um questionário com 10 perguntas sobre o gel com o óleo de *M. alternifolia*, preenchido pelos participantes, em que os scores variaram de 1- discordo totalmente a 5- concordo totalmente. Os scores mais utilizadas foram de 3 a 5 e a média foi de 3,5 a 4,6, indicando que o gel teve uma boa aceitação por parte dos participantes. A aceitação da fragrância e a facilidade de absorção, receberam os scores mais baixos, enquanto a textura, a consistência e a facilidade de aplicação do gel, receberam os scores mais elevados [62].

#### **4.9. Avaliação laboratorial *in vitro***

Dois estudos [62,64] determinaram as CMI, *in vitro*, do óleo de *M. alternifolia* contra a bactéria *P. acnes*, que está envolvida na patogénese da acne. No estudo de Malhi *et al.* [62], os valores de CMI foram determinados através do método padrão de microdiluição em placa com o óleo de *Melaleuca* em diferentes formulações: o óleo não formulado, um gel contendo óleo de “árvore do chá” a 200 mg/g e um produto de limpeza facial contendo óleo de “árvore do chá” a 7 mg/g. Após 48 h de incubação anaeróbia, determinou-se as CMI para cada formulação. Para o óleo não formulado, a CMI variou entre 0,25% e 1% (v/v), em que 90% das bactérias foram inibidas a 1%, a CMI para o gel variou de 0,31% a 2,5% (m/v), que em termos de concentração do óleo de *Melaleuca*, variou de 0,062 a 0,5% (v/v) e por fim, o produto de limpeza facial inibiu o crescimento de todos os isolados de *P. acnes* numa concentração inferior a 0,25% (v/v) [62]. Já no estudo de Kwon *et al.* [64], os valores de CMI determinados para o óleo de “árvore do chá” e COFL ambos a 5%, foi de 0,5 % (v/v) e 0,15 % (v/v), respetivamente. Embora os autores do estudo não tenham relatado os detalhes sobre os métodos do teste laboratorial, ambos os ingredientes ativos demonstraram efeito inibitório contra *P. acnes*, no entanto a COFL foi mais potente [64].

As CMI para o óleo de *M. alternifolia* nos dois estudos, mesmo em concentrações diferentes, não diferiram muito entre si. Outro estudo realizado em 1995 com duas amostras do óleo de *M. alternifolia* as concentrações de 0,02 a 5 % (v/v), contra *P. acnes*, cultivada em meio triptona soja agar (TSA), obteve valores de CMI entre 0,31 e 0,63 % (v/v), que também se encontram nos intervalos referidos pelos dois estudos anteriores [75]. Os autores dos dois estudos [62,64] referem que a atividade antimicrobiana do óleo pode justificar, em parte, os benefícios terapêuticos observados, no entanto, os mecanismos de ação envolvidos ainda não são claros.

## 5. Conclusão

Os quatro estudos incluídos nesta revisão integrativa demonstraram que a utilização dos cosmeceuticos com o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* é eficaz no tratamento da acne grau leve a moderada, através da redução do número das lesões totais, de lesões inflamatórias e não inflamatórias, da severidade, da produção de sebo, bem como pela melhoria da qualidade de vida dos participantes.

Os ensaios controlados mostraram que os produtos com o óleo de “árvore do chá” são tão ou mais eficazes, quando comparados com o placebo ou outra terapêutica convencional utilizada no tratamento da acne, nomeadamente o peróxido de benzoílo a 2,5 %. Ainda que no caso do tratamento convencional os resultados não tenham demonstrado diferenças estatisticamente significativas em todas as dimensões analisadas. Mesmo apresentado uma eficácia inferior, quando comparado com outro ingrediente à base de plantas (COFL), o óleo de *Melaleuca* reduziu significativamente o número das lesões da acne. Os estudos realizados *in vitro* demonstraram que o óleo é ativo contra a bactéria *P. acnes*, sugerindo que a sua atividade antimicrobiana possa estar na base dos benefícios terapêuticos observados.

Relativamente aos efeitos adversos associados aos produtos cosméticos com esta espécie botânica, em todos os estudos foram de gravidade leve, reversíveis e semelhantes aos relatados nos grupos de controlo.

Em suma, com base nos resultados obtidos, o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* apresenta-se como uma alternativa terapêutica adequada no tratamento da acne ligeira a moderada, no entanto, é necessário a realização de mais estudos abrangendo diferentes severidades da acne e metodologias de avaliação da eficácia, relatando os mecanismos de ação do óleo no tratamento da acne.

## Referencias bibliográficas

1. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):92-98. doi:10.1111/exd.12832
2. Deniz AAH, Abdik EA, Abdik H, Aydın S, Şahin F, Taşlı PN. Zooming in across the skin: a macro-to-molecular panorama. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1247:157-200. doi:10.1007/5584\_2019\_442
3. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):3-13. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.05.021
4. Xu H, Li H. Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):335-344. doi:10.1007/s40257-018-00417-3
5. Kanwar IL, Haider T, Kumari A, Dubey S, Jain P, Soni V. Models for acne: A comprehensive study. *Drug Discov Ther*. 2018;12(6):329-340. doi:10.5582/ddt.2018.01079
6. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15029. doi:10.1038/nrdp.2015.29
7. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol*. 2015;172(S1):3-12. doi:10.1111/bjd.13462
8. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br. J. Dermatol*. 2013;168(3):474-485. doi:10.1111/bjd.12149
9. Dréno B, Jean-Decoster C, Georgescu V. Profile of patients with mild-to-moderate acne in Europe: A survey. *Eur J Dermatol*. 2016;26(2):177-184. doi:10.1684/ejd.2015.2722
10. Oon HH, Wong SN, Aw D, Cheong W, Goh C, Tan H. Acne management guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(7):34-50.
11. Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, microbiome, and probiotics: The gut–skin axis. *Microorganisms*. 2022;10(7):1303. doi:10.3390/microorganisms10071303
12. Kirsten N, Mohr N, Augustin M. Prevalence and cutaneous comorbidity of acne vulgaris in the working population. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:1393-1400. doi:10.2147/CCID.S322876
13. Semedo D, Ladeiro F, Ruivo M, et al. Acne do adulto: Prevalência e descrição em utentes de cuidados de saúde primários da área do Grande Porto, Portugal. *Acta Med Port*. 2016;29(9):507-513. doi:10.20344/amp.6626
14. Thiboutot DM. Acne: An overview of clinical research findings. *Dermatol Clin*. 1997;15(1):97-109. doi:10.1016/S0733-8635(05)70418-6
15. Ogé LK, Broussard A, Marshall MD. Acne vulgaris: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(8):475-484.
16. Paldyna B, Dynka D, Paldyna M. The role of diet in the pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Pediatr Med Rodz*. 2022;18(1):18-21. doi:10.15557/PiMR.2022.0002

17. Podgórska A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-żukowska R, Gromkowska-Kępa KJ, Socha K. Acne vulgaris and intake of selected dietary nutrients—a summary of information. *Healthcare (Switzerland)*. 2021;9(6). doi:10.3390/healthcare9060668
18. Conforti C, Giuffrida R, Fadda S, et al. Topical dermocosmetics and acne vulgaris. *Dermatol Ther*. 2021;34(1). doi:10.1111/dth.14436
19. Liao DC, Hospital N, Pendleton C. Management of acne. *J Fam Pract*. 2003;52(1):43-51.
20. Figueiredo A, Massa A, Picoto A. Avaliação e tratamento do doente com acne - Partell. *Rev Port Clin Geral*. 2011;27(1):66-76. doi:10.32385/rpmgf.v27i1.10822
21. Bessa VAL, Bessa MF de S, Moraes VTP. Tratamento estético para acne vulgar. *Pubsaúde*. 2020;3(1):1-10. doi:10.31533/pubsaude3.a015
22. del Rosso JQ, Gold M, Rueda MJ, Brandt S, Winkelman WJ. Efficacy, safety, and subject satisfaction of a specified skin care regimen to cleanse, medicate, moisturize, and protect the skin of patients under treatment for acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(1):22-30.
23. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(SUPPL. 1):1-6. doi:10.2165/0128071-200910010-00001
24. Ramli NS. Immigrant entrepreneurs on the world's successful global brands in the cosmetic industry. *Procedia Soc Behav Sci*. 2015;195(0):113-122. doi:10.1016/j.sbspro.2015.06.417
25. Kumar S. Exploratory analysis of global cosmetic industry: Major players, technology and market trends. *Technovation*. 2005;25(11):1263-1272. doi:10.1016/j.technovation.2004.07.003
26. Comunidade Económica Europeia. Directiva do Conselho (76/768/CEE). [Internet] 1976:31 [Consultado a 15 de setembro de 2022]. Disponível em: <http://www.cdf.pt/archeevo/details?id=1004353&ht=>
27. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº. 189/2008 de 24 de setembro - "Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, transpondo para a ordem jurídica nacional as Directivas n.os 2007/53/CE, da Comissão, de 29 de Agosto, 2007/54/CE, da Comissão, de 29. *Diário da República Portuguesa*. [Internet] 2008:6826-6905 [Consultado a 15 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/189-2008-452215>
28. Alves A, Sousa E, Kijjoa A, Pinto M. Marine-derived compounds with potential use as cosmeceuticals and nutricosmetics. *Molecules*. 2020;25(11):2536. doi:10.3390/molecules25112536
29. Feetham HJ, Jeong HS, McKesey J, Wickless H, Jacobe H. Skin care and cosmeceuticals: Attitudes and trends among trainees and educators. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(2):220-226. doi:10.1111/jocd.12460
30. Joshi L, Pawar H. Herbal cosmetics and cosmeceuticals: An overview. *Nat Prod Chem Res*. 2015;3(2). doi:10.4172/2329-6836.1000170
31. Ribeiro AS, Estanqueiro M, Oliveira MB, Lobo JMS. Main benefits and applicability of plant extracts in skin care products. *Cosmetics*. 2015;2(2):48-65. doi:10.3390/cosmetics2020048
32. Subramanyan K. Role of mild cleansing in the management of patient skin. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):26-34. doi:10.1111/j.1396-0296.2004.04s1003.x

33. Pavlou P, Siamidi A, Varvaresou A, Vlachou M. Skin care formulations and lipid carriers as skin moisturizing agents. *Cosmetics*. 2021;8(3). doi:10.3390/cosmetics8030089
34. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016;30(8):1261-1268. doi:10.1111/jdv.13776
35. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945-973.e33. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037
36. Araviiskaia E, Lopez Estebanz JL, Pincelli C. Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(1):3-10. doi:10.1080/09546634.2019.1628173
37. Cao H, Yang G, Wang Y, et al. Complementary therapies for acne vulgaris. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;176(1):139-148. doi:10.1002/14651858.CD009436.pub2
38. Snyder S, Crandell I, Davis SA, Feldman SR. Medical adherence to acne therapy: A systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(2):87-94. doi:10.1007/s40257-014-0063-y
39. Kapoor S, Saraf S. Topical herbal therapies an alternative and complementary choice to combat acne. *Res. J. Med. Plant.* 2011;5(6):650-669. doi:10.3923/rjmp.2011.650.669
40. Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy: An introduction to herbal medicine. *Prim. Care - Clin Off Pract.* 2017;44(2):217-227. doi:10.1016/j.pop.2017.02.001
41. Hariyadi DM, Isnaeni I, Sudarma S, Suciati S, Rosita N. Peel-off emulgel mask of *Cocos nucifera* L. extract using gelling agent carbomer 940 as antiacne against *Propionibacterium acnes* ATCC 11827. *J Adv Pharm Technol Res.* 2020;11(4):220-225. doi:10.4103/japtr.JAPTR\_51\_20
42. Dini I, Laneri S. The new challenge of green cosmetics: Natural food ingredients for cosmetic formulations. *Molecules.* 2021;26(13). doi:10.3390/molecules26133921
43. Proença AC, Luís Â, Duarte AP. The role of herbal medicine in the treatment of acne vulgaris: A systematic review of clinical trials. *Hindawi.* 2022;2022. doi:10.1155/2022/2011945
44. Masoud F, Badali P, Isa MA, et al. The novel topical herbal gel might be an alternative treatment in patients with acne vulgaris: A randomized, double-blind controlled study. *Phytomedicine Plus.* 2022;2(2):100232. doi:10.1016/j.phyplu.2022.100232
45. Vora J, Srivastava A, Modi H. Antibacterial and antioxidant strategies for acne treatment through plant extracts. *Inform Med Unlocked.* 2018;13(October 2017):128-132. doi:10.1016/j.imu.2017.10.005
46. Grafner S, Dowell A. Tea tree oil laboratory guidance document. *TX: ABC-AHP-NCNPR Botanical Adulterants Prevention Program.* [Internet] 2018 [Consultado a 20 de agosto de 2022]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/328175728\\_Tea\\_Tree\\_Oil\\_Laboratory\\_Guidance\\_Document](https://www.researchgate.net/publication/328175728_Tea_Tree_Oil_Laboratory_Guidance_Document)
47. Carson CF, Hammer KA, Riley T v. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: A review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):50-62. doi:10.1128/CMR.19.1.50-62.2006

48. European Medicines Agency. Assessment report on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other species of *Melaleuca, aetheroleum*. *European Medicines Agency*. [Internet] 2013;44:73 [Consultado a 20 de agosto de 2022]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2013/08/WC500148251.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/08/WC500148251.pdf)
49. European Medicines Agency. Tea tree oil. *European Medicines Agency*. [Internet] 2017;44:3 [Consultado a 10 de setembro de 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/tea-tree-oil-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/tea-tree-oil-summary-public_en.pdf)
50. Farmacopeia Portuguesa 9: edição oficial/ Infarmed. 9ª ed. Lisboa. 2009.
51. Wani AR, Yadav K, Khursheed A, Rather MA. An updated and comprehensive review of the antiviral potential of essential oils and their chemical constituents with special focus on their mechanism of action against various influenza and coronaviruses. *Microb Pathog*. 2021;152(2020). doi:10.1016/j.micpath.2020.104620
52. Carson CF, Riley T v. Antimicrobial activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Lett Appl Microbiol*. 1993;16(2):49-55. doi:10.1111/j.1472-765X.1993.tb00340.x
53. Yasin M, Younis A, Javed T, et al. River tea tree oil: Composition, antimicrobial and antioxidant activities, and potential applications in agriculture. *Plants*. 2021;10(10). doi:10.3390/plants10102105
54. Campayo NM, Buján JJG, Capdevila EF. Dermatitis alérgica de contacto por aceite de árbol del té. *Actas Dermosifiliog*. 2020;111:787-788.
55. de Groot AC, Schmidt E. Tea tree oil: contact allergy and chemical composition. *Contact Derm*. 2016;75(3):129-143. doi:10.1111/cod.12591
56. ISO 4730:2017 Essential oil of *Melaleuca*, terpinen-4-ol type (Tea Tree oil). *International Organization for Standard*. [Internet] 2017 [Consultado a 21 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.iso.org/standard/69082.html>
57. Borotová P, Galovičová L, Vukovic NL, Vukic M, Tvrdá E, Kačániová M. Chemical and biological characterization of *Melaleuca alternifolia* essential oil. *Plants*. 2022;11(4). doi:10.3390/plants11040558
58. Mertas A, Garbusińska A, Szliszka E, Jureczko A, Kowalska M, Król W. The influence of tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*) on fluconazole activity against fluconazole-resistant *Candida albicans* strains. *Biomed Res Int*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/590470
59. Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, Kazerouni A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol*. 2013;52(7):784-790. doi:10.1111/j.1365-4632.2012.05654.x
60. Garozzo A, Timpanaro R, Stivala A, Bisignano G, Castro A. Activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on Influenza virus A/PR/8: Study on the mechanism of action. *Antiviral Res*. 2011;89(1):83-88. doi:10.1016/j.antiviral.2010.11.010
61. Zhang X, Guo Y, Guo L, Jiang H, Ji Q. In vitro evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of *Melaleuca alternifolia* essential oil. *Biomed Res Int*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/2396109
62. Malhi HK, Tu J, Riley T v., Kumarasinghe SP, Hammer KA. Tea tree oil gel for mild to moderate acne; a 12 week uncontrolled, open-label phase II pilot study. *Australas. J. Dermatol*. 2017;58(3):205-210. doi:10.1111/ajd.12465

63. Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73(1):22-25. doi:10.4103/0378-6323.30646
64. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Suh DH. Comparison of clinical and histological effects between Lactobacillus-fermented *Chamaecyparis obtusa* and tea tree oil for the treatment of acne: An eight-week double-blind randomized controlled split-face study. *Dermatology.* 2014;229(2):102-109. doi:10.1159/000362491
65. Lubtikulthum P, Kamanamool N, Udompataikul M. A comparative study on the effectiveness of herbal extracts vs 2.5% benzoyl peroxide in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(6):1767-1775. doi:10.1111/jocd.12962
66. Walocko FM, Eber AE, Keri JE, AL-Harbi MA, Nouri K. The role of nicotinamide in acne treatment. *Dermatol Ther.* 2017;30(5):1-7. doi:10.1111/dth.12481
67. Dreher F, Jungman E, Sakamoto K, Maibach HI, eds. *Handbook of Cosmetic Science and Technology.* 5<sup>a</sup> ed. CRC Press; 2022.
68. Baran R, Maibach HI, eds. *Textbook of Cosmetic Dermatology.* 5<sup>a</sup> ed. CRC Press; 2010.
69. Islam MT, Rodríguez-Hornedo N, Ciotti S, Ackermann C. Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharm Res.* 2004;21(7):1192-1199. doi:10.1023/B:PHAM.0000033006.11619.07
70. Hayati F, Ghamsari SM, Dehghan MM, Oryan A. Effects of carbomer 940 hydrogel on burn wounds: an in vitro and in vivo study. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(6):593-599. doi:10.1080/09546634.2018.1426823
71. Dobrev H. Fluorescence diagnostic imaging in patients with acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26(6):285-289. doi:10.1111/j.1600-0781.2010.00541.x
72. Smith SR, Kempers S. A study of 5.5% benzoyl peroxide microsphere cream versus 6% benzoyl peroxide gel in the treatment of acne vulgaris. *Cosmet Dermatol.* 2006;19(8):537-542.
73. Korkut C, Piskin S. Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol.* 2005;32(3):169-173. doi:10.1111/j.1346-8138.2005.tb00739.x
74. Veraldi S, Micali G, Berardesca E, Dall'Oglio F, Sinagra JL, Guanziroli E. Results of a multicenter, randomized, controlled trial of a hydrogen peroxide-based kit versus a benzoyl peroxide-based kit in mild-to-moderate acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(10):50-54.
75. Raman A, Weir U, Bloomfield SF. Antimicrobial effects of tea-tree oil and its major components on *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. *Lett Appl Microbiol.* 1995;21(4):242-245. doi:10.1111/j.1472-765X.1995.tb01051.x