

MINISTÉRIO DA SAÚDE

**MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Eucalyptus globulus* Labill
(EUCALIPTO)**

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa

Fonte do Recurso: Ação 20K5 (DAF/SCTIE/MS)/2013

Brasília

2015

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Folhas, flores e exsicata da espécie *Eucalyptus globulus* Labill.

Figura 2 – Mapa de distribuição da espécie *Eucalyptus globulus* Labill.

Figura 3 – TS de lâmina com cavidade secretora. (AbE- epiderme abaxial, Ade- epiderme adaxial, LP- células brancas inferiores, LV- veia lateral , SC- cavidade secretora , SM- mesofilo esponjoso, UP- células brancas superiores).

Figura 4 – TS margem da folha . (LP brancas- mais baixos, LV- veia lateral , SC- cavidade secretora , SM- mesofilo esponjoso, Cu- cutícula , UP- células superiores brancas).

Figura 5 – Padrão de veias vistas de superfície. (LV- veia lateral, VI- Veia ilhota, VT- Veia terminal).

Figura 6 – Cromatograma do extrato aquoso das cascas de *Eucalyptus globulus* Labill obtido por CLAE-ESI-TOF. Picos de identificação: 2 e 3 (monogaloilglucose), 5 (digaloilglucose), 6 (catequina), 9 (epicatequina), 18 (ácido elágico), 20 e 21 (quercetina-3-O- β -rhaminosídeo), 22 e 23 (isorhaminetina).

Figura 7 – Cromatogramas CLAE-DAD em 280 nm do extrato bruto (A) e das frações 1, 2 e 3 (B) obtidas do fracionamento do extrato bruto das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill.

Figura 8 - Estrutura química do monoterpeneo 1,8-cineol, considerado o constituinte químico majoritário em óleos essenciais de *Eucalyptus globulus* Labill.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros físico-químicos das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill.

Tabela 2 – Sistemas de solventes empregados na prospecção fitoquímica de extratos das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill.

Tabela 3 – Prospecção fitoquímica de extratos das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill.

Tabela 4 – Atividade farmacológica *in vitro* de diferentes derivados vegetais de *Eucalyptus globulus* Labill.

Tabela 5 – Atividade farmacológica *in vivo* de diferentes derivados vegetais de *Eucalyptus globulus* Labill.

Tabela 6 – Relação de patentes encontradas na WIPO e no INPI, utilizando o termo *Eucalyptus globulus* Labill., no título ou resumo.

LISTA DE ABREVIATURAS

CCDA: Cromatografia em Camada Delgada Analítica

CG: Cromatografia Gasosa

CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

DAD: Detector de Arranjo de Diodo

EM: Espectrometria de Massa

IV: Infravermelho

RF: Fator de Retenção

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

UV: Ultravioleta

CIM: Concentração Inibitória Mínima

CBM: Concentração Bactericida Mínima

DL₅₀: Dose Letal 50%

CI₅₀: Concentração Inibitória 50%

I.P.: Intraperitoneal

V.O.: Via Oral

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	1
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA.....	1
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA.....	1
1.3 FAMÍLIA.....	1
1.4 FOTO DA PLANTA.....	1
1.5 NOMENCLATURA POPULAR.....	1
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	2
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATADAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS.....	2
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS	3
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL.....	3
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA.....	3
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA.....	3
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER USADAS COMO ADULTERANTES.....	4
3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE	
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL.....	5
3.1.1 Caracteres organolépticos	5
3.1.2 Requisitos de pureza	5
3.1.2.1 <i>Perfil de contaminantes comuns</i>	5
3.1.2.2 <i>Microbiológico</i>	5
3.1.2.3 <i>Teor de umidade</i>	5
3.1.2.4 <i>Metal pesado</i>	5
3.1.2.5 <i>Resíduos químicos</i>	5
3.1.2.6 <i>Cinzas</i>	5
3.1.3 Granulometria	6
3.1.4 Prospecção fitoquímica	6
3.1.5 Testes físico-químicos	6

3.1.6 Testes de identificação	6
3.1.7 Testes de quantificação	6
<i>3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos majoritários, ativos ou não</i> ...	7
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade	7
3.2 DERIVADO VEGETAL.....	8
3.2.1 Descrição	8
3.2.2 Método de obtenção	8
3.2.3 Caracteres organolépticos	8
3.2.4 Requisitos de pureza	8
<i>3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns</i>	8
<i>3.2.4.2 Microbiológico</i>	9
<i>3.2.4.3 Teor de umidade</i>	9
<i>3.2.4.4 Metal pesado</i>	9
<i>3.2.4.5 Resíduos químicos</i>	9
3.2.5 Testes físico-químicos	9
3.2.6 Prospecção fitoquímica	9
3.2.7 Testes de identificação	10
3.2.8 Testes de quantificação	11
<i>3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos majoritários, ativos ou não</i>	11
3.3 PRODUTO FINAL.....	14
3.3.1 Forma farmacêutica	14
3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica	14
3.3.3 Requisitos de pureza	14
3.3.4 Resíduos químicos	14
3.3.5 Prospecção fitoquímica	14
3.3.6 Testes de identificação	14
3.3.7 Testes de quantificação	14
<i>3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos majoritários, ativos ou não</i>	14

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA.....	15
4.1 USOS POPULARES / TRADICIONAIS.....	15
4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS.....	15
4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS.....	15
4.3.1 Estudos toxicológicos.....	15
4.3.1.1 Toxicidade aguda.....	15
4.3.1.2 Toxicidade subcrônica.....	16
4.3.1.3 Toxicidade crônica.....	16
4.3.1.4 Genotoxicidade.....	16
4.3.1.5 Sensibilização dérmica.....	16
4.3.1.6 Irritação cutânea.....	16
4.3.1.7 Irritação ocular.....	17
4.3.2 Estudos farmacológicos.....	17
4.3.2.1 Ensaios <i>in vitro</i>	17
4.3.2.2 Ensaios <i>in vivo</i>	23
4.3.2.3 Ensaios <i>ex vivo</i>	27
4.4 ESTUDOS CLÍNICOS.....	27
4.4.1 Fase I.....	27
4.4.2 Fase II.....	28
4.4.3 Fase III.....	30
4.4.4 Fase IV.....	30
4.4.5 Estudos observacionais.....	30
4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO	
4.5.1 Vias de Administração.....	30
4.5.2 Dose Diária.....	30
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo).....	30
4.5.4 Período de Utilização.....	30
4.5.5 Contra Indicações.....	30
4.5.6 Grupos de Risco.....	30
4.5.7 Precauções de Uso.....	31
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados.....	31
4.5.9 Interações Medicamentosas.....	31

4.5.9.1 Descritas.....	31
4.5.9.2 Potenciais.....	31
4.5.10 Informações de Superdosagem.....	31
4.5.10.1 Descrição do quadro clínico.....	31
4.5.10.2 Ações a serem tomadas.....	31
5 INFORMAÇÕES GERAIS.....	32
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA..	32
5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS.....	32
5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO.....	32
5.4 ROTULAGEM.....	32
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS.....	32
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL.....	32
5.7 DIVERSOS.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Eucalyptus globulus Labill (1, 2)

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

1.3 FAMÍLIA

A espécie pertence à família Myrtaceae (1-4).

1.4 FOTO DA PLANTA



Figura 1 – Folhas, flores e exsicata da espécie *Eucalyptus globulus* Labill. Fonte:

<http://www.anbg.gov.au/photo/apii/name/Eucalyptus+globulus> e

<http://www.tropicos.org/Image/100000837>.

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

No Brasil, a espécie *Eucalyptus globulus* Labill é conhecida principalmente como eucalipto, eucalyptus, eucalipto-comum e eucalipto-limão (1, 2). Em países da Europa, Estados Unidos, Austrália, África e Ásia, a espécie também é conhecida como eucalipto ou eucalyptus (3-10). Além disso, na China e na Argélia, a espécie é conhecida como goma-azul

e árvore-de-febre. Gomeiro-azul, comeiro-azul, magno-branco e óleo-de-cânfora também fazem parte da nomenclatura popular dessa planta (11, 12).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Eucalyptus globulus Labill é uma espécie nativa da Austrália e Tasmânia, introduzida na China nos anos de 1890. É amplamente cultivada no sul e sudoeste da China, especialmente nas províncias de Yunnan e Jiangxi. Além disso, a espécie se adaptou muito bem a praticamente todas as regiões tropicais e subtropicais do globo, sendo amplamente distribuída na África do Sul, Índia, Sul da Europa e Brasil (12-14) (Figura 2).

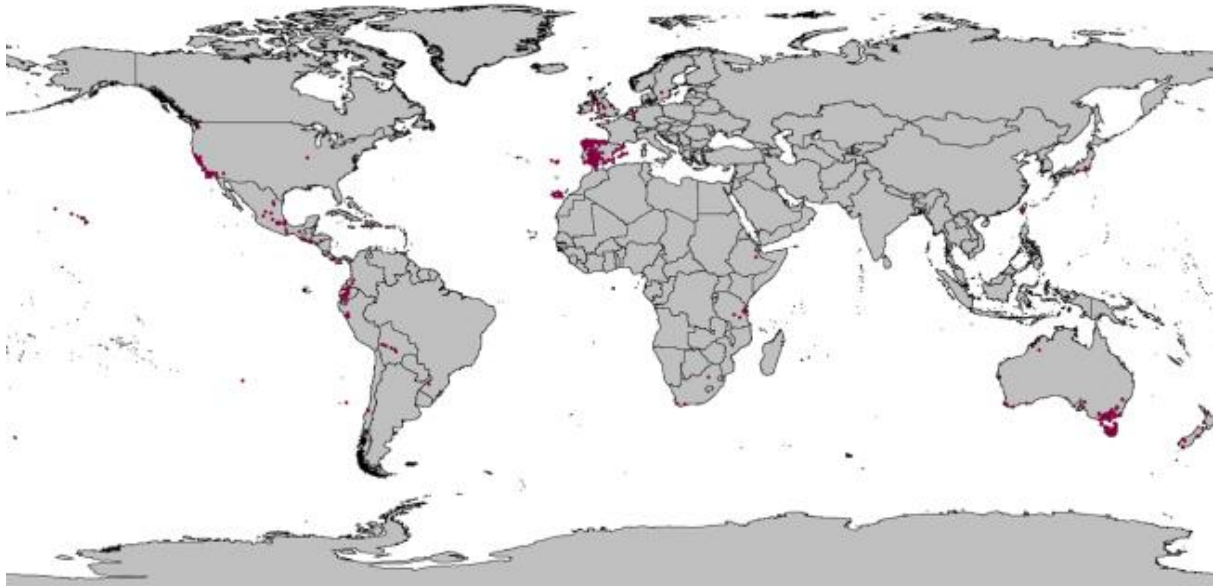


Figura 2 – Mapa de distribuição da espécie *Eucalyptus globulus* Labill. Fonte: <http://denishaanand.wordpress.com/2013/06/19/global-and-local-distribution-of-eucalyptus-globulus/>.

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

Eucalyptus polyanthemos e *Eucalyptus perriniana* (7).

2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

O material vegetal de interesse farmacológico engloba as partes aéreas (folhas, flores e frutos) e as cascas do caule da planta.

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Eucalyptus globulus Labill trata-se de uma árvore de grande porte, podendo atingir até 90 metros de altura, de tronco liso, folhas perenes, lanceoladas e opostas, cobertas por glândulas oleríferas. A espécie possui flores de até 4 cm de diâmetro, solitárias ou em pequenos grupos, que possuem numerosos estames macios que podem ser branco, creme, amarelo, rosa ou vermelho. Os frutos apresentam-se em forma de cápsula de aproximadamente 3 cm. A casca possui coloração esverdeada, e apresenta fibras e estrias cujo grau varia de acordo com a idade da planta (14).

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

As folhas apresentam lâmina com superfícies lisas, de 220 µm de espessura, com camadas de epiderme adaxial e abaxial distintas, apresentando células pequenas, retangulares, com cutícula proeminente. Cavidades secretoras de 70-90 µm de diâmetro também estão presentes, possuindo fina camada de células epiteliais. O mesófilo é composto por 6 ou 7 camadas do parênquima paliçádico. Estas células são normalmente cilíndricas, curtas e compactas. A parte marginal tem espessura semelhantes a paredes, sendo o tecido parenquimatoso angular e compacto (Figuras 3 e 4). A lâmina possui veias reticuladas densas e vênulas (Figura 5). As ilhotas de veias são distintas, pequenas e quadradas ou retangulares. Cada ilhota de veia tem uma ou duas terminações. As terminações não são ramificadas ou são apenas uma vez ramificadas, além de possuírem um conjunto de esclereídeos grandes, lobadas, chamados esclereídeos terminais. Além disso, a folha apresenta característica xenomórfica, isobilateral, lisa e uniforme. A lâmina e nervura central são menos diferenciadas uma da outra. A nervura central mede 370 µm, tem camada epidérmica de pequenas células hemisféricas com cutícula pesada. O feixe vascular da nervura central compreende uma única, grande e elíptica faixa horizontal de xilema e uma zona ampla de floema. O xilema é constituído por vasos de paredes espessas, pequenas e de fibras. O feixe vascular é cercado por uma zona de parênquima ampla tanto do lado adaxial quanto do lado abaxial. Entre as

camadas epidérmicas, foram observadas quatro ou cinco camadas de células do parênquima, compactas de paredes espessas. A veia lateral primária é igualmente grande e em forma de salto. Pode-se observar uma banda horizontal dos diversos elementos do xilema que formam linhas paralelas radiais. O floema ocorre em uma faixa fina embaixo do xilema. O feixe vascular tem bainha esclerênquima grossa tanto do lado adaxial quanto do lado abaxial. A veia lateral mede cerca de 250 μm de espessura. As pequenas veias têm feixes circulares com pequenos grupos de xilema e floema e os feixes vasculares da veia lateral são situados na parte mediana dos tecidos do mesofilo. O estômato é do tipo cilíndrico, sendo que cada estômato é rodeado por 5 ou 6 células subsidiárias. As células-guarda possuem 25-30 x 20-22 μm de tamanho. As células epidérmicas são poliédricas, com paredes anticlinais retas, e cristais de oxalato de cálcio são bastante abundantes no mesofilo foliar (14).

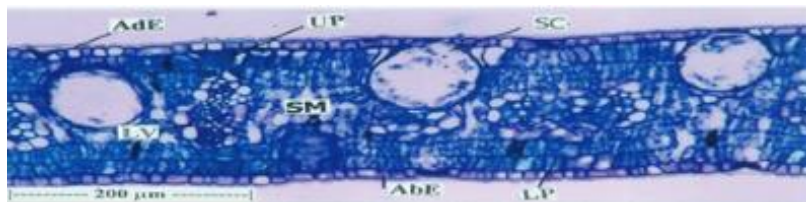


Figura 3. TS de lâmina com cavidade secretora. (AbE- epiderme abaxial, Ade- epiderme adaxial, LP- células brancas inferiores, LV- veia lateral , SC- cavidade secretora , SM- mesofilo esponjoso, UP- células brancas superiores)(14).

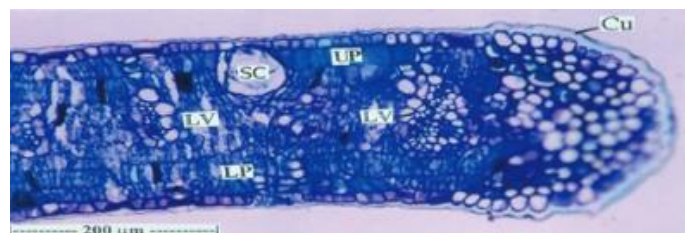


Figura 4. TS margem da folha. (LP brancas- mais baixos, LV- veia lateral , SC- cavidade secretora , SM- mesofilo esponjoso, Cu- cutícula , UP- células superiores brancas)(14).

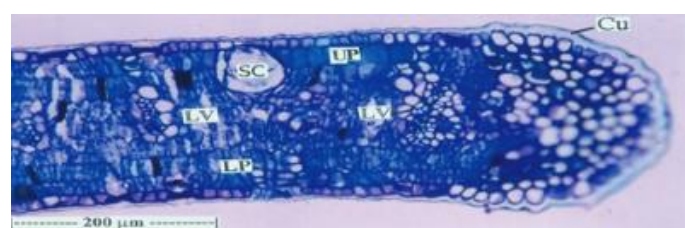


Figura 5. Padrão de veias vistas de superfície. (LV- veia lateral, VI- Veia ilhota, VT- Veia terminal)(14).

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

As características organolépticas das folhas adultas frescas incluem coloração verde escura, com odor característico, forma lanceolada, comprimento entre 10 e 15 cm e largura entre 2 e 4 cm. As flores podem atingir até 4 cm de diâmetro e apresentam estames macios cuja coloração pode variar entre branco, creme, amarelo, rosa e vermelho. Os frutos normalmente se apresentam em forma de cápsulas e a aparência das cascas varia de acordo com a idade da planta, podendo diferir no comprimento das fibras, no grau de estrias, na espessura, na dureza e na cor (14).

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.3 Teor de umidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.2.6 Cinzas

Cinzas é o nome dado ao resíduo inorgânico que permanece após a queima da matéria orgânica, entre 550-570 °C, a qual é transformada em CO₂, H₂O e NO₂, assim sendo, a cinza de um material é o ponto de partida para a análise de minerais específicos, sendo considerado um parâmetro importante para o controle de qualidade de matérias-primas de origem vegetal. Dessa forma, a literatura aponta que as folhas de *Eucalyptus globulus* Labill apresentam teor de cinzas de 14,2% (14).

3.1.3 Granulometria

O material vegetal proveniente das cascas do caule de *Eucalyptus globulus* Labill apresentou tamanho de partícula entre 0,1 e 2 mm (15, 16).

3.1.4 Prospecção fitoquímica

A prospecção fitoquímica das folhas de eucalipto pulverizadas é descrita na literatura. O material vegetal seco foi extraído com 100 mL de etanol 70%, durante 45 minutos, filtrado, e só então dividido em três partes. A primeira parte foi testada para a presença de alcaloides, utilizando o reagente de Dragendorff. A segunda parte foi testada para antraquinonas, enquanto que a terceira parte foi testada para cardenolídeos/bufadienolídeos. Um grama do material pulverizado foi misturado com 10 mL de uma solução de HCl 1% durante 5 minutos, filtrado, e testado para flavonoides. Os resultados indicaram apenas presença de flavonoides (17).

3.1.5 Testes físico-químicos

A literatura mostra que já foram realizados testes físico-químicos com o pó das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill, incluindo valores extrativos em água e álcool 90%, cinzas totais, cinzas solúveis em ácido e perda por secagem (Tabela 1) (14).

Tabela 1 – Parâmetros físico-químicos das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill (14).

Parâmetro físico-químico	% (em relação ao peso da droga seca)
Extrativos solúveis em etanol	4,1
Extrativos solúveis em água	10,5
Cinzas totais	14,2
Cinzas solúveis em ácido	6,5

3.1.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.1.7 Testes de quantificação

Os testes descritos na tabela referem-se às substâncias quantificadas a partir de derivado vegetal.

3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Os componentes descritos na tabela referem-se às substâncias quantificadas a partir de derivado vegetal.

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

A maior parte dos derivados vegetais de *Eucalyptus globulus* Labill são óleos essenciais e extratos alcoólicos, aquosos ou hidroalcoólicos.

3.2.2 Método de obtenção

Os óleos essenciais podem ser obtidos das folhas ou cascas da espécie por meio dos métodos de hidrodestilação ou por arraste de vapor, sendo que o tempo de extração pode variar de 2 a 6 horas, de acordo com a parte utilizada, quantidade de droga vegetal e método escolhido (18-20). No método de hidrodestilação, utiliza-se o aparelho do tipo Clevenger, no qual o material a ser destilado fica em contato direto com a água e, quando esta entra em ebulição, arrasta os compostos voláteis consigo inclusive o óleo, que ao condensar, forma uma mistura heterogênea, com duas fases, devido à diferença de polaridade e densidade entre a água e o óleo. No método por arraste de vapor, a matéria-prima é colocada sobre uma placa perfurada, a certa distância do fundo do extrator, de modo a evitar o contato direto com a água em ebulição; ou ainda, pode-se introduzir vapor

de água, gerado a partir de fontes de calor, em uma câmara de expansão do extrator, antes de passar pela placa perfurada, onde é colocada a matéria-prima. A água entra em ebulição no seu estado puro e o vapor percorre o material, arrastando somente o óleo e segue na condensação e separação como na hidrodestilação (18).

Para obtenção dos extratos, a literatura aponta o método de maceração como o principal método utilizado para a espécie *Eucalyptus globulus* Labill, que consiste em manter a droga vegetal em contato com um solvente ou uma mistura de solventes (4, 15, 21-23). São utilizados como solventes o etanol, metanol e a água, sozinhos ou combinados em diversas proporções. Ao final do processo, a solução extrativa é concentrada em aparelho evaporador rotativo ou em liofilizador (18).

3.2.3 Caracteres organolépticos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4 Requisitos de pureza

3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.3 Teor de umidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.4.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.2.6 Prospecção fitoquímica

Estudos de prospecção fitoquímica foram realizados com extratos obtidos das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill. Inicialmente, foram preparados os extratos etérico, clorofórmico, metanólico e aquoso (14). Em seguida, os extratos foram analisados por meio de Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA), utilizando placas de alumínio contendo sílica gel GF₂₅₄, com espessura de 254 µm. Diferentes sistemas de solventes foram utilizados como fase móvel, sendo que as placas foram visualizadas com auxílio de câmara ultravioleta (UV) e câmara de iodo, para facilitar o cálculo do Fator de Retenção (RF, do inglês *retention factor*) das amostras (Tabela 2).

Tabela 2 – Sistemas de solventes empregados na prospecção fitoquímica de extratos das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill (14).

Tipo de extrato	Fase móvel (proporção)	RF
Éter de petróleo	Éter de petróleo : tolueno : acetato de etila (3:1:1)	0,25; 0,46; 0,64; 0,80; 0,97
Clorofórmico	Tolueno : acetato de etila : acetona (7:2:1)	0,450; 0,56; 0,89; 0,90
Metanólico	Clorofórmio : metanol (3:2)	0,75; 0,99
Aquoso	Clorofórmio : metanol (8:2)	0,99; 0,51; 0,44

RF: fator de retenção.

A investigação fitoquímica preliminar revelou resultado positivo para a presença de carboidratos, fitoesteroides, flavonoides, saponinas, triterpenos, compostos fenólicos e taninos (Tabela 3) (14).

Tabela 3 –Prospecção fitoquímica de extratos das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill (14).

Fitoconstituente	Tipo de extrato			
	Éter de petróleo	Clorofórmico	Metanólico	Aquoso
Alcaloides	-	-	-	-
Carboidratos	+	+	+	+

Proteínas e aminoácidos	-	-	-	-
Fitoesteroides	-	+	+	-
Compostos fenólicos e taninos	-	-	+	+
Saponinas	-	-	+	+
Triterpenos	-	+	+	-
Flavonoides	-	-	+	-

Também é descrita a prospecção fitoquímica de óleos essenciais da espécie, utilizando a mesma técnica cromatográfica de análise dos extratos, sendo que o sistema de solventes empregado é tolueno:acetato de etila (97:3), e vanilina sulfúrica como revelador. A análise realizada confirmou a presença de borneol, linalol, cineol, acetato de geranil, anetol e safrol (16).

3.2.7 Testes de identificação

Para identificação dos componentes químicos de *Eucalyptus globulus* Labill, é descrita a utilização de várias técnicas, tais como: Cromatografia Gasosa (CG), CG acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM), Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Infravermelho (IV), Ultravioleta (UV), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), CLAE acoplada a Detector de Arranjos de Diodo (CLAE-DAD), CLAE acoplada ao detector Ultravioleta (CLAE-UV) e CLAE acoplada a Espectrometria de Massa (CLAE-EM) (19, 22, 24-27).

3.2.8 Testes de quantificação

3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

A literatura apresenta várias técnicas de identificação e quantificação de metabólitos em extratos vegetais. Entre as técnicas disponíveis, a principal é a CLAE, que quando acoplada a outras técnicas de análise química, transforma-se em uma técnica hifenada de alta sensibilidade, como é o caso da CLAE-DAD e da CLAE-MS. Um estudo desenvolvido com extrato aquoso das cascas de *Eucalyptus globulus* Labill demonstrou a presença de ácidos

fenólicos e flavonoides através de CLAE-ESI-TOF (CLAE acoplada ao detector *Electrospray Ionization-Time of Flight*) (Figura 6) (28).

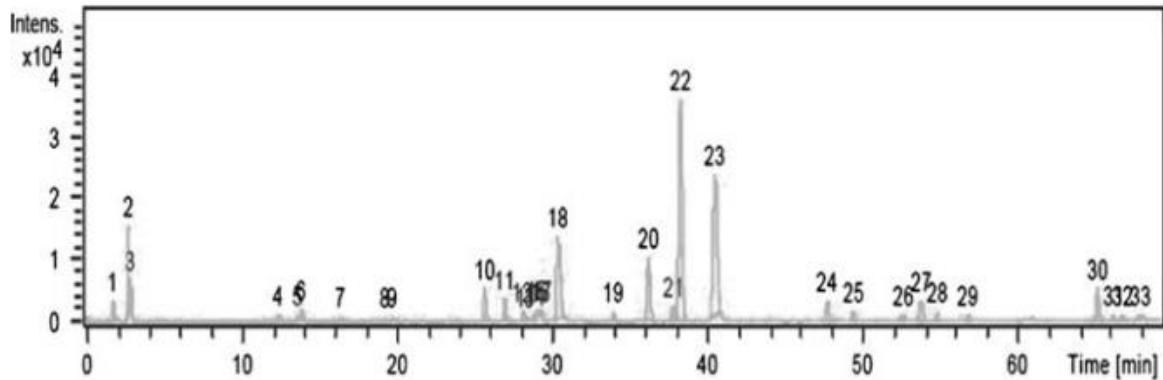


Figura 6 – Cromatograma do extrato aquoso das cascas de *Eucalyptus globulus* Labill obtido por CLAE-ESI-TOF. Picos de identificação: 2 e 3 (monogaloilglucose), 5 (digaloilglucose), 6 (catequina), 9 (epicatequina), 18 (ácido elágico), 20 e 21 (quercetina-3-O-rhaminosídeo), 22 e 23 (isorhaminetina) (28).

Em outro estudo realizado com extrato das folhas (água/acetona 70%), é possível identificar e quantificar os constituintes químicos por meio de CLAE-DAD. Inicialmente, o extrato foi fracionado através da cromatografia por exclusão molecular, utilizando uma coluna de Sephadex LH-20, resultando nas frações 1, 2 e 3. As frações obtidas foram analisadas por CLAE-DAD, sendo possível identificar a presença de ácido gálico, oenoteína, eucalbanina C, tetragaloilglucose, ácido elágico, eucaglobulina, quercetina rhaminosídeo, globulusina e sideroxilonal (Figura 7) (27).

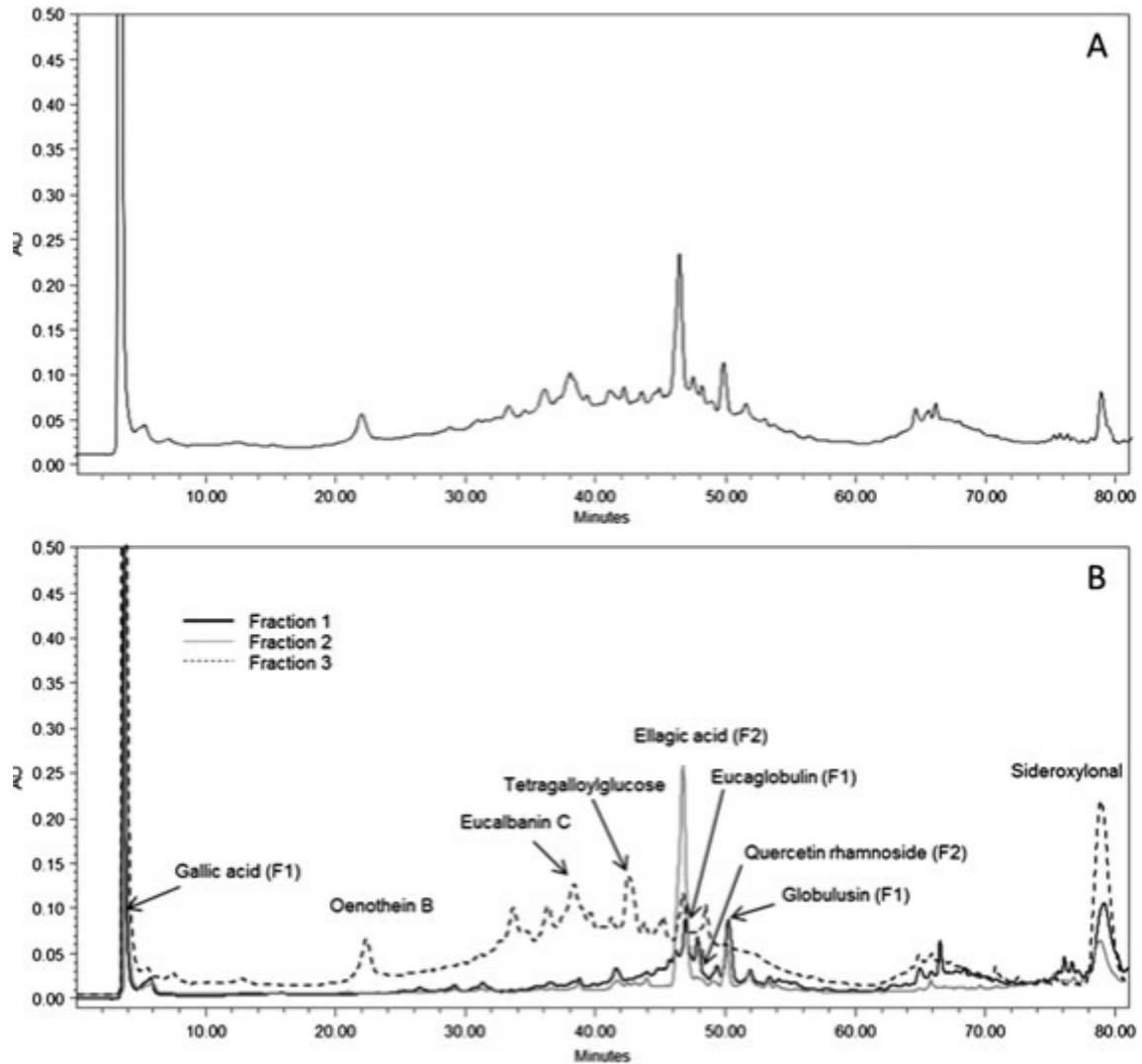


Figura 7 – Cromatogramas CLAE-DAD em 280 nm do extrato bruto (A) e das frações 1, 2 e 3 (B) obtidas do fracionamento do extrato bruto das folhas de *Eucalyptus globulus* Labill (27).

Além da identificação dos principais constituintes químicos, também foi possível quantificá-los por CLAE-DAD. A fração 1 apresentou 6,25 e 1,25 mg/g da droga vegetal de derivados terpenil e derivados de ácido elágico, respectivamente. Além disso, foram quantificados galotaninos, ácido elágico e derivados e flavonóis da fração 2: 0,12; 20,10 e 7,52 mg/g da droga vegetal, respectivamente. A fração 3 apresentou 3,78; 12,77; 2,61 e 77,02 mg/g da droga vegetal de galotaninos, elagitaninos, ácido elágico e derivados e floroglucinol formilado, respectivamente (27).

A literatura relata ainda outro estudo de caracterização de compostos fenólicos em extratos polares (metanólico, aquoso e hidroalcoólico – metanol/água) obtidos das cascas de *Eucalyptus globulus* Labill. Para isso, os extratos foram analisados por CLAE-EM para

identificação dos constituintes, e por CLAE-UV para a quantificação dos mesmos, por comparação com amostras autênticas analisadas sob as mesmas condições. Entre os compostos majoritários identificados, estão: ácido gálico e derivados, catequina, ácido elágico e derivados e flavonoides glicosilados (Tabela 4) (25).

Quanto à análise dos óleos essenciais de *Eucalyptus globulus* Labill, diversos estudos revelaram o monoterpeneo 1,8-cineol (Figura 8) como seu constituinte majoritário, em percentuais que podem variar de 14,55 a 95,61%, conforme parte da planta, método de extração, local e época de coleta (20, 29). Além disso, a literatura também destaca a presença de limoneno, α -pineno, aromadreno e globulol nos óleos essenciais dessa espécie (19, 29-31).

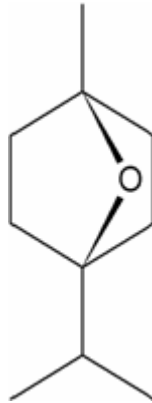


Figura 8 – Estrutura química do monoterpeneo 1,8-cineol, considerado o constituinte químico majoritário em óleos essenciais de *Eucalyptus globulus* Labill.

3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

A literatura (23) aponta o desenvolvimento de uma pomada contendo extrato de *Eucalyptus globulus* Labill combinado com extratos de outras plantas com atividade antibacteriana. Os extratos foram incorporados em diferentes bases de pomada, a citar: polietilenoglicol, gelatina, alginato de sódio, carbopol, base creme e mel.

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.3 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.4 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

3.3.7 Testes de quantificação

3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

Eucalyptus globulus Labill é utilizada na medicina popular no combate a gripes e resfriados (32), sendo também relatado seu uso em associação com medicamentos sintéticos na terapia antirretroviral (33). A principal forma de utilização da planta se dá por inalação do infuso ou decocto de folhas e cascas (16, 34).

4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A instrução normativa de nº 02 de 13 de maio de 2014 inclui a espécie *Eucalyptus globulus* Labill na lista de produtos fitoterápicos de registro simplificado (35), apresentando as seguintes informações sobre a espécie:

- **Nomenclatura botânica:** *Eucalyptus globulus* Labill.
- **Nome popular:** eucalipto.
- **Parte usada:** folhas.

- **Padronização/marcador:** cineol.
- **Derivado vegetal:** óleo essencial/extrato.
- **Alegação de uso:** antisséptico das vias aéreas superiores e expectorante.
- **Dose diária:** 14 a 42,5 mg de cineol.
- **Via de administração:** oral e inalatória.
- **Restrição de uso:** venda sem prescrição médica.

4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

4.3.1. Estudos toxicológicos

4.3.1.1 Toxicidade aguda

Foi realizado um estudo de toxicidade aguda com o extrato metanólico obtido das folhas do eucalipto, utilizando camundongos albinos machos, pesando entre 35 ± 5 g. Os animais foram tratados com doses de 0,5; 1,0; 1,5 e 2 g/ kg de peso corporal, uma única vez, e analisados durante 48 horas após o tratamento quanto aos sinais comportamentais de toxicidade, tais como: hiperatividade, sedação, perda do reflexo do endireitamento, frequência respiratória e convulsão; além da presença de morte. Em comparação com o grupo controle negativo (veículo, solução salina 0,9%), os animais tratados com o extrato metanólico da planta não apresentaram alterações comportamentais graves e de mortalidade até a dose máxima testada (2 g/ kg), não sendo possível, por esse motivo, determinar a DL₅₀. Os resultados no ensaio de toxicidade aguda sugerem que a administração do extrato metanólico das folhas da espécie é segura, uma vez que mesmo em doses bastante elevadas do derivado vegetal, nenhuma alteração comportamental potencial foi verificada, assim como não houve morte entre os animais tratados (36).

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.4 Genotoxicidade

O óleo essencial de *E. globulus* foi avaliado por seu potencial genotóxico, utilizando uma célula somática pelo ensaio de segregação, e uma estirpe diploide do fungo *Aspergillus nidulans*, heterozigótico, nas concentrações de 0,25 e 0,5 µL/ mL. O período de observação do teste foi de uma semana e o parâmetro avaliado foi o índice de segregação mitótica. Ao final do teste, foi verificado um aumento da instabilidade mitótica da estirpe diplóide original e do número de recombinações mitóticas diploides de *A. nidulans*. A genotoxicidade do óleo foi associada com a indução de crossing-over mitótico ou com cromossomos fragmentados (37).

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.1.6 Irritação cutânea

O extrato das folhas de *E. globulus* foi testado quanto à toxicidade por meio de aplicação tópica, em ratos Sprague Dawley. A superfície dorsal do animal foi depilada usando creme de depilação. Os ratos foram anestesiados com éter anestésico durante o procedimento. A amostra teste foi aplicada sobre a superfície dorsal depilada do rato, durante 72 h, sendo que 100 mg do extrato foram aplicados a cada dia, durante 3 dias. Posteriormente, a formação de eritema, edema e necrose foi analisada nos animais tratados. Contudo, não se observou a presença de eritema, edema e necrose, sugerindo que o extrato aplicado não apresenta toxicidade tópica (23). A literatura reporta também um estudo realizado com o óleo essencial das folhas do eucalipto, utilizando a mesma linhagem de ratos do estudo anterior. O óleo foi aplicado sobre o dorso do animal em diferentes doses: 0,05; 0,5 e 5,0 mL em uma área de 6 cm², sendo observado os parâmetros de lesão sobre a pele 4, 24 e 72 horas após a aplicação única do óleo essencial. Os animais também foram analisados até 14 dias após os tratamentos. Ao final do estudo, os parâmetros de edema, eritema e necrose não foram observados. O tratamento com o óleo essencial do eucalipto também não provocou mortes, indicando que a amostra não possui toxicidade cutânea (38).

4.3.1.7 Irritação ocular

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.3.2 Estudos farmacológicos

4.3.2.1 Ensaio *in vitro*

A literatura relata diversos estudos farmacológicos realizados com diferentes derivados vegetais de *E. globulus* através de metodologias *in vitro*. A maior parte dos trabalhos diz respeito ao potencial antibacteriano da espécie. Os extratos aquoso, metanólico, hidroalcoólico, acetônico e diclorometânico obtidos das folhas do eucalipto, por exemplo, foram testados em concentrações de 0,61 a 10.000 µg/ mL no teste de difusão de disco, exibindo atividade considerável frente a isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* (39). O mesmo foi observado para o extrato etanólico bruto das folhas da espécie, que revelou Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) entre 16 e 64 mg/ L e Concentrações Bactericidas Mínimas (CBM) entre 64 e 512 mg/ L, no teste de microdiluição em caldo, contra 56 isolados de *Staphylococcus aureus*, 25 isolados de *Streptococcus pyogenes*, 12 isolados de *Streptococcus pneumoniae* e sete isolados de *Haemophilus influenzae* obtidos de 200 pacientes com desordens do trato respiratório (40). Vários trabalhos também relatam a atividade antibacteriana do óleo essencial de eucalipto. O óleo essencial obtido das folhas e dos frutos da espécie apresentou atividade antibacteriana acentuada contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (CIM de aproximadamente 250 ng/ mL) (41). O óleo essencial das folhas também foi capaz de inibir o crescimento de cepas de *Helicobacter pylori*, apresentando CIM de 46,40 (µg/ mL) (42). Outros estudos também relataram o potencial antibacteriano de extratos e óleos essenciais obtidos de raízes, cascas, frutos e partes aéreas da planta (8, 41, 43, 44).

Além da atividade antibacteriana, o óleo essencial do eucalipto também apresentou atividade leishmanicida significativa contra formas promastigotas através do método de contagem do parasito em câmara de Neubauer, 24 horas após o tratamento com concentrações variando de 1,87 a 60 µg/ mL (45). Quanto à atividade antifúngica, cepas de *Candida* mostraram-se sensíveis ao óleo essencial de *E. globulus*, com CIM de 312,5 µg/ mL, causando inibição de crescimento sobre 76,2% das cepas. As cepas de *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* apresentaram-se como as mais sensíveis, com CIM de 39 µg/ mL. No teste para avaliação da atividade fungicida, foi observado que a concentração de 625 µg/ mL do óleo foi capaz de promover morte celular em 81% das espécies avaliadas, sendo a *C. albicans* a mais sensível, com concentração fungicida mínima (CFM) de 39 µg/ mL e as cepas de *C. tropicalis* as mais resistentes, com CFM de 5000 µg/ mL (46). O extrato etanólico bruto obtido de caules e folhas da espécie também apresentou percentuais de inibição de crescimento consideráveis para as cepas de *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium expansum*, *Fusarium poae* e *Fusarium moniliforme* (47).

O óleo essencial das folhas e o extrato metanólico obtido das cascas do eucalipto apresentaram atividade antioxidante em diferentes ensaios utilizados, entre eles os métodos do sequestro do radical 2,2-difenil-1-picrilidrazina (DPPH), sequestro do radical óxido nítrico e sequestro do radical 2,2-azinobis(ácido-3-etilbenzotiazolina-sulfônico) sal diamônio (ABTS). As amostras exibiram percentual de atividade antioxidante próximo aos percentuais de atividade observados para os controles positivos, sendo este efeito justificado pela presença de compostos fenólicos e de flavonoides para o extrato obtido das cascas do eucalipto (48, 49). Além dessas atividades farmacológicas, óleos essenciais e diferentes extratos de *E. globulus* também demonstraram atividade anti-helmíntica (16), antiviral (50), imunoestimulante (51), antiplasmódica (52), inseticida (53) e citotóxica frente a diferentes linhagens de células tumorais, em diferentes concentrações testadas (24, 44, 54).

Tabela 4 – Atividade farmacológica *in vitro* de diferentes derivados vegetais de *Eucalyptus globulus* Labill.

Referência	Tipo de extrato	Parte da planta	Concentração testada	Atividade <i>in vitro</i>
(45)	Extrato etanólico	Folhas	28,6 mg/ mL	Atividade antibacteriana
(41)	Óleo essencial	Folhas e frutos	ND	Atividade antimicrobiana
(13)	Óleo essencial	Folhas	13 µL	Atividade antibacteriana
(55)	Óleo essencial	Partes aéreas	12 µL	Atividade antibacteriana
(45)	Óleo essencial	Folhas	1,87 – 60 µg/ mL	Atividade leishmanicida
(56)	Óleo essencial obtido comercialmente	Folhas	0,03 – 2,0% (v/v)	Atividade antibacteriana
(57)	Óleo essencial	Folhas	ND	Atividade antibacteriana
(39)	Óleo essencial e extratos aquoso, hidroalcoólico, metanólico, acetônico e diclorometânico	Folhas	0,61 – 10.000 µg/ mL	Atividade antibacteriana
(42)	Óleo essencial	Folhas	0,03 – 0,09% (v/v)	Atividade anti- <i>Helicobacter pylori</i>
(6)	Óleo essencial	ND	0,28 – 18 mg/ mL	Atividade antibacteriana
(43)	Extratos aquoso, hexânico, metanólico,	Raízes	0,01 mg/ mL	Atividade antibacteriana

	clorofórmico e acetato de etila			
(58)	Extrato metanol/diclorometano	Folhas	ND	Atividade antimicrobiana
(59)	Extrato aquoso	Folhas	0,3 mL de extrato	Atividade antimicrobiana
(60)	Extrato etanólico	Folhas	0,1 g/ L	Atividade antimicrobiana
(61)	Óleo essencial	Folhas	1 mL	Atividade antimicrobiana e acaricida
(62)	Óleo essencial	Folhas	5 – 30 µL	Atividade antimicrobiana
(7)	Óleo essencial	Folhas	ND	Atividade antioxidante
(24)	Óleo essencial	ND	ND	Atividade antioxidante, antimicrobiana e citotóxica
(19)	Óleo essencial	Partes aéreas	ND	Atividade inibitória da acetilcolinesterase
(46)	Óleo essencial	ND	ND	Atividade antifúngica
(63)	Óleo essencial	ND	ND	Atividade antifúngica
(64)	Extrato seco	ND	100 mg/ mL	Atividade antimicrobiana
(44)	Óleo essencial	Cascas	ND	Atividade antioxidante, citotóxica e antimicrobiana
(65)	Óleo essencial	ND	ND	Atividade antifúngica
(8)	Óleo essencial	Partes aéreas	ND	Atividade antimicrobiana
(53)	Óleo essencial	Folhas	2,5 – 40 mg/ mL	Atividade inseticida

(20)	Óleo essencial	Folhas	ND	Atividade antifúngica e antioxidante
(16)	Óleo essencial	Folhas	0,05 – 0,15 mg/ mL	Atividade anti-helmíntica
(66)	Óleo essencial	ND	0,1 – 10% (v/v)	Atividade antibacteriana
(67)	Extrato aquoso	ND	12 mg/ mL	Atividade antimicrobiana
(68)	Óleo essencial	ND	0,15 – 0,8% (v/v)	Atividade antibacteriana
(69)	Óleo essencial	ND	0,039 – 5 mg/ mL	Atividade antibacteriana
(47)	Extrato etanólico	Caule e folhas	ND	Atividade antifúngica
(50)	Óleo essencial	ND	0,01 – 50% (v/v)	Atividade antibacteriana e antiviral
(23)	Extratos etanólico e aquoso	Folhas	ND	Atividade antibacteriana
(70)	Extratos aquoso, hexânico e etanólico	Folhas	2 – 10 mg/ mL	Atividade antimicrobiana
(54)	Extrato hidroalcoólico	Cascas	0,5 mg/ mL	Atividade citotóxica
(52)	Extrato etanólico	Folhas	2 µg/ mL	Atividade espasmódica
(71)	Extrato hidroalcoólico	Folhas	1 mg/ mL	Atividade inibidora de glicosidase e lipase
(72)	Extrato metanólico	ND	ND	Atividade antimicrobiana
(73)	Óleo essencial	Folhas, frutos e seiva	50 e 100 mg/disco	Atividade antifúngica
(74)	Óleo essencial	Frutos e folhas	ND	Atividade antifúngica
(75)	Extrato etanólico	Folhas	ND	Atividade antibacteriana e atividade inibidora de glicosiltransferase

(76)	Extrato etanólico, hidroalcoólico e clorofórmico	Folhas	ND	Atividade antioxidante
(77)	Óleo essencial	Folhas	ND	Atividade antimicrobiana
(78)	Óleo essencial	Folhas	ND	Atividade antimicrobiana
(79)	Óleo essencial	Folhas	700 ppm	Atividade antimicrobiana
(48)	Óleo essencial	Folhas	10 – 80% (v/v)	Atividade antioxidante
(49)	Extrato metanólico	Cascas	ND	Atividade antioxidante
(80)	Extrato hexânico, etanólico e aquoso	ND	12,5 – 200 mg/ mL	Atividade antimicrobiana
(51)	Óleo essencial	Folhas	100 µL/ mL	Atividade imunoestimulante
(38)	Óleo essencial	Folhas	10 – 90 µL/ mL	Atividade antibacteriana
(11)	Extrato hidroacetônico	Frutos	500 – 2000 µg/ mL	Atividade antioxidante e antibacteriana

ND: não descrito.

4.3.2.2 Ensaaios *in vivo*

Além dos estudos farmacológicos *in vitro*, o eucalipto também têm suas propriedades farmacológicas avaliadas *in vivo*, através de modelos experimentais não clínicos. O extrato hexânico e metanólico obtido das folhas da espécie, por exemplo, exibiu atividade anti-inflamatória em ratos tratados com dose única de 400 mg/ kg, via intraperitoneal (I.P.), no modelo de edema de pata induzido por carragenina (81). O mesmo foi observado para o hidrolato das folhas do eucalipto, que foi capaz de reduzir o edema de pata induzido por carragenina, bem como o edema de orelha induzido por diversos agentes químicos em camundongos e ratos, nas doses de 13, 26 e 52 mL/ Kg (82). Outro estudo realizado com o extrato aquoso das folhas da espécie avaliou a atividade anti-inflamatória do eucalipto nos modelos de edema de pata induzido por carragenina, edema de pescoço induzido por pellet de algodão e permeabilidade capilar peritoneal, em ratos Wistar albinos. Nesses ensaios, doses únicas de 100 e 200 mg/ Kg do extrato foram capazes de reduzir os parâmetros característicos do processo inflamatório (volume do edema e aumento do infiltrado celular), com resultados semelhante aos resultados encontrados para o controle positivo utilizado, diclofenaco sódico (83).

O óleo essencial obtido das partes aéreas de *E. globulus* foi avaliado em modelos de nocicepção e inflamação *in vivo*. A administração do óleo nas doses de 0,1; 10 e 100 mg/ kg nos animais foi capaz de reduzir em até 53% o número de contorções abdominais induzidas por ácido acético, modelo clássico de avaliação da atividade antinociceptiva. Contudo, o óleo não foi capaz de ampliar o tempo de permanência dos animais sobre a placa previamente aquecida, no teste da placa quente. Entretanto, a administração intraperitoneal do óleo reduziu em até 76% a migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal inflamada após indução da peritonite por carragenina, além de diminuir em 43% a permeabilidade vascular cutânea de ratos, sugerindo um possível efeito anti-inflamatório (1).

Diversos estudos relatam o potencial hipoglicemiante do eucalipto em modelos experimentais. Administração do pó fino e do extrato aquoso das folhas do eucalipto diminuiu significativamente a perda de peso e aumento da ingestão de água e alimentos no grupo tratado de ratos diabéticos, em comparação com o grupo controle negativo, no teste de diabetes induzida por estreptozotocina. A densidade de volume e volume total de células beta aumentou 21% e 65%, respectivamente, nos grupos tratados com 20 e 62,5 g/ kg (pó fino introduzido na dieta) ou 2,5 g/ L (extrato aquoso introduzido na água) (5, 84). Do mesmo modo, uma tintura hidroalcoólica das folhas do eucalipto também foi avaliada quanto ao seu potencial hipoglicemiante. A administração da tintura na dose de 120 mg/ kg (V.O.), durante

15 dias, reduziu significativamente o nível de glicose no sangue em ratos diabéticos, embora não tenha conseguido restaurar o nível de glicogênio no fígado. Os resultados sugerem que a ação anti-hiperglicêmica da tintura não é exercida através da estimulação da secreção de insulina, mas sim por apresentar um efeito envolvendo o aumento da absorção de glicose periférica. Além disso, a tintura demonstrou atividade antioxidante pelo aumento da atividade das enzimas catalase, superóxido-dismutase e glutathiona-peroxidase no fígado e no rim, além de reduzir o nível de peroxidação lipídica nestes órgãos (85).

Um estudo realizado com o pó seco das folhas de *E. globulus* avaliou o potencial antimicrobiano da espécie em modelo de infecção induzida em animais diabéticos. Para isso, ratos Wistar machos normoglicêmicos foram selecionados aleatoriamente e divididos em seis grupos. O diabetes foi induzido após uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina (60 mg/ kg) e o pó seco de eucalipto foi adicionado à dieta (62,5 g/ kg). Os grupos de interesse foram inoculados com *C. albicans* após 15 dias da indução do diabetes. Após 30 dias de observação, os ratos em jejum foram sacrificados por decapitação cervical e o sangue foi coletado para a estimativa de glicose. *C. albicans* foram estimados em concentrações no fígado e rins, utilizando diluições em série do homogenato de cultura de tecidos. Como resultado, a administração do eucalipto melhorou significativamente a hiperglicemia, polidipsia, polifagia, e compensou também a perda de peso dos ratos diabéticos. Além disso, foi observada uma redução significativa de colônias de *C. albicans* revelando que o eucalipto melhora o estado de infecção por *C. albicans* em ratos diabéticos e normais (86).

Quanto ao efeito de *E. globulus* sobre o Sistema Nervoso Central de roedores, foi avaliado o efeito da administração oral do óleo essencial das folhas do eucalipto nas doses de 3,25 e 6 mg/ kg, em modelos de análise comportamental conhecidos. Como parâmetros, foi avaliada a atividade motora espontânea, número de puxões de nariz e variação do percentual de relaxamento muscular entre os animais tratados com o óleo essencial. Decorridos 30 minutos após o tratamento com o óleo em dose única, foi observado um efeito depressor correspondente a uma atividade ansiolítica moderada, sem relaxamento muscular acentuado (87).

Tabela 5 – Atividade farmacológica *in vivo* de diferentes derivados vegetais de *Eucalyptus globulus* Labill.

Referência	Tipo de extrato	Parte da planta	Animal	Dose (via de administração, frequência)	Atividade <i>in vivo</i>
(81)	Extratos hexânico e metanólico	Folhas	Ratos	400 mg/ kg (I.P., dose única)	Atividade anti-inflamatória
(1)	Óleo essencial	Partes aéreas	Ratos e camundongos	0,1; 10 e 100 mg/ kg (I.P., dose única)	Atividade antinociceptiva e anti-inflamatória
(84)	Pó fino e extrato aquoso	Folhas	Ratos	20 e 62,5 g/ kg implementados na dieta (V.O., 7 dias)	Atividade hipoglicemiante
(5)	Pó fino e extrato aquoso	Folhas	Camundongos	62,5 g/ kg e 2,5 g/ L implementados na dieta e na água, respectivamente (V.O., 12 dias)	Atividade anti-hiperglicêmica
(88)	Extrato aquoso	Folhas	Ratos	20 g/ kg (V.O., ND)	Atividade hipoglicemiante
(17)	Extrato etanólico	Folhas	Camundongos	10 e 50 g/ kg (V.O., 7 dias)	Atividade hipoglicemiante
(82)	Hidrolato	Folhas	Ratos e camundongos	13, 26 e 56 mL/ kg (V.O., dose única)	Atividade anti-inflamatória
(89)	Extrato aquoso	Folhas	Ratos	80, 100 e 120 mg/ kg (V.O., ND)	Atividade antioxidante
(86)	Pó seco	Folhas	Ratos	62,5 g/ kg (V.O., 30 dias)	Atividade antimicrobiana e hipoglicemiante
(90)	Extrato hidroalcoólico	Folhas	Ratos	0,3; 1; 3 e 10 g/ kg (V.O., 60 dias)	Atividade inibidora da absorção de sacarose

(91)	Extrato etanólico	Folhas	Ratos	1 g/ kg (V.O., dose única)	Avaliação da influência do extrato na concentração pós-prandial de frutose
(92)	Óleo essencial	Folhas	Camundongos	Doses entre 100-1600 mg/ kg (I.P., dose única)	Atividade sobre o Sistema Nervoso Central
(85)	Tintura alcoólica	Folhas	Ratos	120 mg/ kg (V.O., 15 dias)	Atividade hipoglicemiante e antioxidante
(83)	Extrato aquoso	Folhas	Ratos	100 e 200 mg/ kg (V.O., dose única)	Atividade anti-inflamatória
(93)	Extrato metanólico	ND	Camundongos	60 mg/ kg (I.P., dose única)	Atividade anti-hiperglicêmica
(38)	Óleo essencial	Folhas	Ratos	0,05; 0,5 e 5 mL/cm ² (interescapular, ND)	Atividade antiacne
(87)	Óleo essencial	Folhas	Camundongos	3,25 e 6 mg/ kg (V.O., dose única)	Atividade sobre o Sistema Nervoso Central

ND: não descrito.

4.3.2.3 Ensaaios *ex vivo*

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

4.4.1 Fase I

Alguns estudos clínicos de fase I são encontrados na literatura para produtos contendo derivado vegetal da espécie *Eucalyptus globulus* Labill sozinho, ou associado com derivados de outras espécies. Um trabalho realizado no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba reuniu 28 voluntários sadios, selecionados aleatoriamente, sendo 14 homens e 14 mulheres que ingeriram por via oral, ininterruptamente durante 8 semanas, 15 mL do hidrolato associado de *Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill, três vezes ao dia. Após o tratamento, foram realizadas avaliações clínicas e laboratoriais para análise da toxicidade aguda e crônica do produto, tendo sido investigados os seguintes parâmetros: glicemia, creatinina fosfoquinase (CPK), triglicerídios, colesterol total e frações, lactato desidrogenase (LDH), amilase pancreática, sódio, potássio, aspartato transaminase, alanina transaminase, bilirrubina total e frações, gama GT, fosfatase alcalina, proteína total e frações, creatinina, ácido úrico, uréia, hemograma completo, contagem de plaquetas e exame de urina tipo I. Ao final do estudo, observou-se que os pacientes não apresentaram alterações clínicas, laboratoriais e reações adversas significantes, apenas pequenas alterações foram detectadas no sangue através da aspartato transaminase (AST) e fosfatase alcalina no grupo feminino ($p < 0,05$). No entanto, estes valores determinados permaneceram dentro dos valores de normalidade para indivíduos adultos (94).

Um estudo foi desenvolvido com um xarope contendo concentrações padronizadas de várias espécies vegetais. Cada 100 g do produto continha extrato fluido de *Mikania glomerata* (5,0 g), tintura de própolis (1,5 g), essência de *Mentha piperita* (0,3 g), óleo essencial de *Eucalyptus globulus* (0,3 g), oleorresina de *Copaifera multijuga* (0,1 g), solução de sorbitol (70,0 g) e mel de abelhas q.s.p. O estudo contou com a participação de 26 voluntários sadios (13 homens e 13 mulheres), selecionados aleatoriamente, sendo considerado não controlado, do tipo aberto. Os voluntários compareceram diariamente, durante 28 dias ininterruptos, à Unidade de Farmacologia Clínica na Universidade Federal do Ceará, onde receberam uma dose oral de 15 mL do xarope, fornecido pela Floramel Indústria e Comércio Ltda. (Brasil), quatro vezes ao dia, seguido de ingestão de 200 mL de água. Os horários de administração,

sinais vitais (pressão arterial e pulso), bem como todas intercorrências ocorridas durante o estudo, foram devidamente registrados nos Formulários para Relato de Caso. Os voluntários permaneceram em suas atividades rotineiras, mantendo, também, suas dietas habituais. Ao final do tratamento, foram realizadas análises bioquímicas, hematológicas e sorológicas. O estudo demonstrou que o xarope foi bem tolerado. Contudo, alguns eventos adversos foram relatados, sendo classificados como possivelmente ou não atribuídos ao fitoterápico. Os índices de hemoglobina, TGO, TGP, creatinina e leucócitos não apresentaram diferenças significativas. Todos os parâmetros laboratoriais estiveram dentro das suas respectivas faixas de normalidade. Os exames clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais não evidenciaram sinais de toxicidade nos órgãos e sistemas avaliados (95).

4.4.2 Fase II

Um estudo realizado com 97 participantes avaliou a influência da administração oral (mastigação) de uma goma contendo extrato de *E. globulus* sobre diversos parâmetros periodontais. Os participantes foram recrutados de fevereiro de 2006 a junho de 2006. Inicialmente, foi recrutado um total de 149 indivíduos, com idade entre 20 e 49 anos, preocupados com o seu estado gengival. Após informado o consentimento por escrito em formulário, os participantes foram examinados em termos de índice gengival (GI) e de profundidade de sondagem periodontal (DP). Além disso, os participantes foram submetidos a exames laboratoriais no Hospital Universitário Dental em Osaka, Japão. Foram excluídos do estudo os indivíduos que faziam tratamento com antibióticos ou tratamento periodontal em até 3 meses anteriores; além daqueles que apresentaram história de doença sistêmica, achados anormais de sangue e/ou urina, menos de 24 dentes, ausência de gengivite (GI = 0) ou PD > 6 mm, mesmo com um único sítio. Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em três grupos: grupo de alta concentração (n= 32), tratados com goma contendo 0,6% de extrato do eucalipto durante 12 semanas (90 mg/ dia); grupo de baixa concentração (n= 32), tratados com goma contendo 0,4% de extrato do eucalipto por 12 semanas (60 mg/ dia); grupo controle (n=33), tratados com goma placebo, no mesmo período de tratamento dos demais grupos. Durante o estudo, a evolução clínica dos participantes foi acompanhada de acordo com a análise dos parâmetros de acúmulo de placa (PLA), índice gengival (IG), sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem periodontal (DP), e nível clínico de inserção (CAL). Ao final do tratamento, observou-se que a interação entre os efeitos do extrato de eucalipto na goma de mascar e o período de consumo foi estatisticamente significativo para PLA, GI, BOP, e PD, mas não para CAL. Os grupos de alta e baixa concentração de extrato

foram estatisticamente diferentes ($P < 0,05$) e apresentaram melhorias em comparação com o grupo placebo para PLA, GI, BOP e DP. Dessa forma, a goma de mascar com o extrato de eucalipto teve uma significativa atividade sobre PLA, GI, BOP e DP, sugerindo que o produto pode ser utilizado para manutenção da saúde periodontal (96, 97).

A efetividade clínica do eucalipto também foi avaliada contra afecções da garganta. Um estudo duplo cego foi realizado com um spray contendo mistura de óleos essenciais de 5 ervas, incluindo o óleo essencial do eucalipto a 10%. Para realização do estudo, 60 participantes foram selecionados aleatoriamente. Os sprays foram embalados em frascos idênticos, dispostos aleatoriamente. Os participantes foram convidados a usar o spray com o indicador apontado para sua garganta, aplicando 4 borrifadas de cada vez, a cada 5 minutos, totalizando 20 minutos. Após 20 minutos, os participantes foram avaliados por três sintomas principais (dor de garganta, rouquidão e tosse) e apreciação geral da pulverização (gosto, cheiro, e outras sensações). Após esta avaliação, os participantes foram orientados a aplicar o spray em casa por três dias consecutivos, na dose de 4 pulverizações de cada vez, cinco vezes ao dia. Após 3 dias de tratamento, os participantes foram convidados para uma avaliação final. Vale ressaltar que o grupo controle recebeu uma solução placebo contendo água, polisorbato e essência de limão 0,1%. Ao final do estudo, foi observado entre 72,0 e 73,1% de melhora clínica dos sintomas debilitantes com 20 min de tratamento e após três dias de tratamento (98).

Outros estudos clínicos de fase II também são relatados para o óleo essencial dessa espécie. Um estudo realizado com 52 participantes, por exemplo, avaliou o efeito da inalação do óleo essencial da planta em dor e respostas inflamatórias. Os participantes foram aleatoriamente distribuídos, utilizando a tabela de números aleatórios para a inalação de óleo de eucalipto ($n=25$) ou óleo de amêndoa ($n=27$, grupo controle) durante movimento passivo contínuo (CPM), com ambos os pesquisadores e sujeitos cegos à atribuição de tratamento. Os participantes inalaram óleo de amêndoa ou eucalipto por 30 minutos de CPM, em 3 dias consecutivos. A dor em uma escala visual analógica (VAS), pressão arterial, frequência cardíaca, a concentração de proteína C-reativa (PCR) e contagem de glóbulos brancos (WBC) foram medidos antes e após a inalação. Ao final do estudo, foi verificado que a dor na escala VAS nos três dias de tratamento ($p < 0,01$), e a pressão arterial sistólica ($p < 0,05$) e diastólica ($p < 0,03$) no segundo dia de tratamento foram significativamente menores no grupo inalação de eucalipto do que no grupo de inalação do óleo de amêndoa. No entanto, a frequência cardíaca, PCR e WBC não diferiram significativamente entre os dois grupos (9).

4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.4.5 Estudos observacionais

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

As tabelas 4 e 5 relatam, resumidamente, as atividades farmacológicas *in vitro* e *in vivo* demonstradas por derivados de droga vegetal do eucalipto, além das doses utilizadas, vias de administração e frequência de uso. Contudo, as informações obtidas de estudos clínicos ainda são insuficientes para indicar o uso de produtos à base de *Eucalyptus globulus* Labill.

4.5.1 Vias de Administração

Segundo o Comitê de Produtos de Plantas Medicinais (HMPC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) as folhas secas de eucalipto são obtidas por trituração (redução em pequenos pedaços), ou utiliza-se a tintura (um extrato alcoólico do material vegetal).

Os medicamentos fitoterápicos contendo as folhas de eucalipto são geralmente disponíveis como material seco triturado para a preparação de um chá (infusão) para ser consumido via oral, ou para ser inalado.

As folhas de eucalipto também podem ser encontradas em combinação com outras substâncias derivadas de plantas em alguns medicamentos à base de plantas (99).

4.5.2 Dose Diária

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

A American Botanical Council traz os seguintes usos de preparações à base de eucalipto (100):

Uso interno:

4-6 g por dia de folhas picadas para infusões e outras preparações galênicas.

Infusão: 2-3 g em 150 ml de água, duas vezes por dia.

Extrato fluido 1: 1 (g / ml): 2-3 ml, duas vezes por dia.

Tintura de 1: 5 (g / ml): 10-15 ml, duas vezes por dia.

Tintura: Dose diária 3-9 g.

Extrato bruto 4,5-5,5: 1 (w/w): 0,36-0,67 g, duas vezes ao dia.

Externo:

4-6 g por dia de folhas picadas para infusões e outras preparações galênicas.

Inalantes: Inalar, profundamente, o vapor de infusão quente.

4.5.4 Período de Utilização

Sobre os usos medicinais do eucalipto o HMPC da EMA conclui que, com base no uso popular de longa data, as folhas de eucalipto podem ser utilizadas para o alívio da tosse associada a um resfriado.

Preparações pulverizadas das folhas de eucalipto só devem ser utilizadas em adultos e crianças com idade superior a 12 anos, enquanto a tintura deve ser utilizada apenas em adultos, devido ao alto teor de etanol. Se os sintomas persistirem por mais de uma semana, um médico deve ser consultado (99).

4.5.5 Contra Indicações

A avaliação do HMPC da EMA é que efeitos secundários não foram relatados com os medicamentos a base de eucalipto descritos acima.

O HMPC recomenda que os medicamentos das folhas de eucalipto não devem ser utilizados em crianças com menos de 30 meses de idade, devido ao risco de laringoespasma.

A American Botanical Council relata como contra indicações inflamação do trato gastrointestinal e vias biliares e doenças hepáticas graves. Preparações de eucalipto não devem ser aplicadas no rosto, particularmente do nariz, dos bebês e crianças muito jovens (99).

4.5.6 Grupos de Risco

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.7 Precauções de Uso

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.8 Efeitos Adversos Relatados

Náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer, em casos raros, depois de tomar preparações de eucalipto (100).

4.5.9 Interações Medicamentosas

4.5.9.1 Descritas

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.9.2 Potenciais

O óleo de eucalipto induz o sistema enzimático do fígado envolvido no processo de desintoxicação. Portanto, os efeitos de outras drogas pode ser enfraquecida e/ou encurtada pelo uso do óleo (100).

4.5.10 Informações de Superdosagem

4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

5 INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

Até o momento, poucas formulações contendo derivado de droga vegetal de *E. globulus* são descritas na literatura. Em estudos clínicos de fase I e II, foram relatados o uso do hidrolato de três espécies, incluindo o eucalipto (94). Além disso, o eucalipto também participa da composição de um xarope que reúne o extrato fluido de *Mikania glomerata*, tintura de própolis, essência de *Mentha piperita*, oleorresina de *Copaifera multijuga*, solução de sorbitol e mel de abelhas (95). Gomas para mastigação contendo extrato do eucalipto também são descritas para o tratamento de doenças periodontais; assim como um spray contendo óleos essenciais de 5 diferentes ervas, incluindo o óleo essencial do eucalipto, que foi descrito para o tratamento de dores e inflamações na garganta (9, 97, 98).

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Não foram encontrados medicamentos fitoterápicos à base de eucalipto no site da ANVISA.

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Não se aplica.

5.4 ROTULAGEM

Não se aplica.

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

A Farmacopeia Brasileira apresenta a espécie *Eucalyptus globulus* Labill na primeira, segunda e quarta edição. Contudo, a quinta edição da Farmacopeia Brasileira não apresenta uma monografia da planta, embora em 2010 tenha sido aberta consulta pública (nº 73, de 16 de julho de 2010) para apresentação de sugestões quanto às monografias de plantas propostas para o Formulário Nacional Fitoterápico, incluindo a espécie em questão.

A American Botanical Council relata para os usos de eucalipto que a Comissão Europeia aprovou o uso interno das folhas de eucalipto para catarro do trato respiratório. Na França, os preparativos das folhas de eucalipto são tradicionalmente utilizados para tratar a doença aguda benigna brônquica (via oral e uso local), e aplicado localmente, para aliviar a congestão nasal devido ao resfriado comum. A German Standard License recomenda o chá (infusão) das folhas de eucalipto para uso do trato respiratório superior e bronquite. Também é utilizado para tratar a bronquite e inflamação da garganta.

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

Uma busca realizada na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), banco mundial de patentes, e no banco de patentes do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) apresentou 16 e 7 registros de pedidos de patentes, respectivamente, totalizando 23 documentos. A relação das patentes depositadas, bem como do país depositário, Classificação Internacional de Patentes (CIP) e ano de depósito, encontra-se na tabela 6. As patentes encontradas abordam, em geral, os seguintes usos medicamentosos para derivados vegetais ou compostos isolados da espécie: combate à ecto e endoparasitoses, tratamento de doenças das

vias respiratórias (sinusites, inflamação na garganta, aftas e tosse) e propriedades antissépticas e bactericida.

Tabela 6 – Relação de patentes encontradas na WIPO e no INPI, utilizando o termo *Eucalyptus globulus* Labill., no título ou resumo.

Patentes WIPO (banco mundial de patentes)			
Ano	Nome do documento	País depositário	CIP
2014	Traditional Chinese medicinal preparation for muscle and tendon relaxing, cold dispelling and wind damp expelling, and its preparation method	China	A61K
2013	Traditional Chinese medicine tincture with toxicity expelling and anti-inflammation	China	A61K
2012	Plaster and preparation method thereof	China	A61K
2010	Single-tower continuous rectification method of eucalyptus oil	China	C11B
2010	Chinese medicinal liquor for treating rheumatoid arthritis and preparation method thereof	China	A61K
2010	Pharmaceutical composition for treating lumbocrural pain and its preparation method	China	A61K
2009	Body-building health wine	China	A23L
2009	Swelling and pain relieving liquid	China	A61K
2008	Oral cleaning essence	China	A61K
2008	Mud plaster for treating erysipelas	China	A61K
2004	Gene group controlling formation of plant cell wall	Japão	A01H
2002	Microbial lipase inhibitor	Japão	A61K
2001	Nonwoven fabric having characteristic of bark	Japão	A61L
1999	Agent for inhibiting deterioration of flavor and taste	Japão	A23C
1999	New culture soil and planting	Japão	A01G

1999	Legionella bacteria resistant composition	Japão	A23G
Patentes INPI (banco nacional de patentes)			
Ano	Nome do documento	País depositário	CIP
2009	Produto formulado à base de plantas medicinais e seu processo de obtenção	Brasil	A61K
2005	Erva mate misturada a ervas com propriedades anti-sépticas	Brasil	A61K
2001	Concentrado emulsionável do óleo essencial do eucalyptus globulus contra parasitas	Brasil	A01N
2000	Dispositivo de fluído condutor eletrotérmico	Brasil	H01B
2000	Sistema de aquecimento com fluido condutor eletrotérmico e composição de fluído condutor eletrotérmico	Brasil	H05B
1997	Método de transformação genética de árvores	Brasil	C12N, A01H
1992	Dh-4-proetanol-produto fitoquímico para uso em usinas produtoras de etanol, nos processos fermentativos por " <i>Saccharomyces</i> "-(<i>cerevisae</i> e <i>uvarum</i>)	Brasil	A01N

CIP: Classificação Internacional de Patentes.

5.7 DIVERSOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Silva J, Abebe W, Sousa SM, Duarte VG, Machado MIL, Matos FJA. Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of Eucalyptus. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;89(2-3):277-83.
2. Bastos GM, Nogueira NAP, Soares CL, Martins MR, Rocha LQ, Teixeira AB. In vitro determination of the antimicrobial potential of homemade preparations based on medicinal plants used to treat infectious diseases. *Determinação in vitro do potencial antimicrobiano de preparações caseiras de plantas medicinais utilizadas para o tratamento de doenças infecciosas*. 2011;32(1):113-20.
3. Shatalov AA, Evtuguin DV, Pascoal Neto C. (2-O-alpha-D-galactopyranosyl-4-O-methyl-alpha-D-glucurono)-D-xylan from Eucalyptus globulus Labill. *Carbohydr Res*. 1999;320(1-2):93-9.

4. Guo QM, Yang XW. A new ellagic acid derivative from the fruits of *Eucalyptus globulus* Labill. *Pharmazie*. 2005;60(9):708-10.
5. Gray AM, Flatt PR. Antihyperglycemic actions of *Eucalyptus globulus* (*Eucalyptus*) are associated with pancreatic and extra-pancreatic effects in mice. *J Nutr*. 1998;128(12):2319-23.
6. Tyagi AK, Malik A. Antimicrobial action of essential oil vapours and negative air ions against *Pseudomonas fluorescens*. *Int J Food Microbiol*. 2010;143(3):205-10.
7. Lee KG, Shibamoto T. Antioxidant activities of volatile components isolated from *Eucalyptus* species. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2001;81(15):1573-9.
8. Ait-Ouazzou A, Lorán S, Bakkali M, Laglaoui A, Rota C, Herrera A, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of *Thymus algeriensis*, *Eucalyptus globulus* and *Rosmarinus officinalis* from Morocco. *J Sci Food Agric*. 2011;91(14):2643-51.
9. Jun Y, Kang P, Min S, Lee J-M, Kim H-K, Seol G. Effect of eucalyptus oil inhalation on pain and inflammatory responses after total knee replacement: A randomized clinical trial. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine [Internet]*. 2013. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cob.12147>.
10. Sherry E, Warnke PH. Successful use of an inhalational phytochemical to treat pulmonary tuberculosis: A case report. *Phytomedicine*. 2004;11(2-3):95-7.
11. Boulekbache-Makhlouf L, Slimani S, Madani K. Total phenolic content, antioxidant and antibacterial activities of fruits of *Eucalyptus globulus* cultivated in Algeria. *Industrial Crops and Products*. 2013;41(1):85-9.
12. Guo QM, Yang XW. Cypellocarpin C and other compounds from the fruits of *Eucalyptus globulus* Labill. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2006;34(6):543-5.
13. Bachir RG, Benali M. Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(9):739-42.
14. Shah G, Kaur M, Singh PS, Rahar S, Dhabliya F, Arya Y, et al. Pharmacognostic Parameters of *Eucalyptus globulus* Leaves. *Pharmacognosy Journal*. 2012;4(34):38-43.
15. Vázquez G, Fontenla E, Santos J, Freire MS, González-Álvarez J, Antorrena G. Antioxidant activity and phenolic content of chestnut (*Castanea sativa*) shell and eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) bark extracts. *Industrial Crops and Products*. 2008;28(3):279-85.
16. Taur DJ, Kulkarni VB, Patil RY. Chromatographic evaluation and anthelmintic activity of *Eucalyptus globulus* oil. *Pharmacognosy Res*. 2010;2(3):125-7.
17. Abouzid SF, Ahmed OM, Ahmed RR, Mahmoud A, Abdella E, Ashour MB. Antihyperglycemic effect of crude extracts of some egyptian plants and algae. *J Med Food*. 2014;17(3):400-6.
18. Simoes CMO. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*: UFRGS; Florianópolis: UFSC; 2001.
19. Aazza S, Lyoussi B, Miguel MG. Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of some commercial essential oils and their major compounds. *Molecules*. 2011;16(9):7672-90.
20. Noumi E, Snoussi M, Hajlaoui H, Trabelsi N, Ksouri R, Valentin E, et al. Chemical composition, antioxidant and antifungal potential of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) and *Eucalyptus globulus* essential oils against oral *Candida* species. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(17):4147-56.
21. Boulekbache-Makhlouf L, Meudec E, Chibane M, Mazauric JP, Slimani S, Henry M, et al. Analysis by high-performance liquid chromatography diode array detection mass spectrometry of phenolic compounds in fruit of *Eucalyptus globulus* cultivated in Algeria. *J Agric Food Chem*. 2010;58(24):12615-24.
22. Hasegawa T, Takano F, Takata T, Niiyama M, Ohta T. Bioactive monoterpene glycosides conjugated with gallic acid from the leaves of *Eucalyptus globulus*. *Phytochemistry*. 2008;69(3):747-53.
23. Pawar PL, Nabar BM. Effect of Plant Extracts Formulated in Different Ointment Bases on MDR Strains. *Indian J Pharm Sci*. 2010;72(3):397-401.
24. Dessí MA, Deiana M, Rosa A, Piredda M, Cottiglia F, Bonsignore L, et al. Antioxidant activity of extracts from plants growing in Sardinia. *Phytother Res*. 2001;15(6):511-8.

25. Santos SA, Freire CS, Domingues MR, Silvestre AJ, Pascoal Neto C. Characterization of phenolic components in polar extracts of *Eucalyptus globulus* Labill. bark by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem*. 2011;59(17):9386-93.
26. Yin S, Xue JJ, Fan CQ, Miao ZH, Ding J, Yue JM. Eucalyptals A-C with a new skeleton isolated from *Eucalyptus globulus*. *Org Lett*. 2007;9(26):5549-52.
27. Boulekbache-Makhlouf L, Meudec E, Mazauric JP, Madani K, Cheynier V. Qualitative and semi-quantitative analysis of phenolics in *Eucalyptus globulus* leaves by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection and electrospray ionisation mass spectrometry. *Phytochem Anal*. 2013;24(2):162-70.
28. Vázquez G, Santos J, Freire MS, Antorrena G, González-Álvarez J. Extraction of antioxidants from eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) bark. *Wood Science and Technology*. 2012;46(1-3):443-57.
29. Mulyaningsih S, Sporer F, Zimmermann S, Reichling J, Wink M. Synergistic properties of the terpenoids aromadendrene and 1,8-cineole from the essential oil of *Eucalyptus globulus* against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens. *Phytomedicine*. 2010;17(13):1061-6.
30. Pereira SI, Freire CSR, Neto CP, Silvestre AJD, Silva AMS. Chemical composition of the essential oil distilled from the fruits of *Eucalyptus globulus* grown in Portugal. *Flavour and Fragrance Journal*. 2005;20(4):407-9.
31. Kumar P, Mishra S, Malik A, Satya S. Compositional analysis and insecticidal activity of *Eucalyptus globulus* (family: Myrtaceae) essential oil against housefly (*Musca domestica*). *Acta Trop*. 2012;122(2):212-8.
32. Kareru PG, Kenji GM, Gachanja AN, Keriko JM, Mungai G. Traditional medicines among the Embu and Mbeere peoples of Kenya. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2007;4(1):75-86.
33. Mudzviti T, Maponga CC, Khoza S, Ma Q, Morse GD. The impact of herbal drug use on adverse drug reaction profiles of patients on antiretroviral therapy in zimbabwe. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:434171.
34. Gallagher AM, Flatt PR, Duffy G, Abdel-Wahab YHA. The effects of traditional antidiabetic plants on in vitro glucose diffusion. *Nutrition Research*. 2003;23(3):413-24.
35. Brasil, Saúde Md, Sanitária ANdV. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa de nº 02 de 13 de maio de 2014.
36. Sharma B, Salunke R, Satapati SK, Balomajumder C, Roy P. Screening of some indian medicinal plant extracts for their antihyperglycemic activities in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Food Biochemistry*. 2011;35(5):1398-406.
37. Belzner S. [Eucalyptus oil dressings in urinary retention]. *Pflege aktuell / DBfK, Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe* [Internet]. 1997; 51(6):[386-7 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/307/CN-00143307/frame.html>.
38. Bhatt D, Sachan AK, Jain S, Barik R. Studies on inhibitory effect of eucalyptus oil on sebaceous glands for the management of Acne. *Indian Journal of Natural Products and Resources*. 2011;2(3):345-9.
39. Pereira V, Dias C, Vasconcelos MC, Rosa E, Saavedra MJ. Antibacterial activity and synergistic effects between *Eucalyptus globulus* leaf residues (essential oils and extracts) and antibiotics against several isolates of respiratory tract infections (*Pseudomonas aeruginosa*). *Industrial Crops and Products*. 2014;52:1-7.
40. Salari MH, Amine G, Shirazi MH, Hafezi R, Mohammadypour M. Antibacterial effects of *Eucalyptus globulus* leaf extract on pathogenic bacteria isolated from specimens of patients with respiratory tract disorders. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(2):194-6.
41. Mulyaningsih S, Sporer F, Reichling J, Wink M. Antibacterial activity of essential oils from *Eucalyptus* and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. *Pharm Biol*. 2011;49(9):893-9.
42. Esmaeili D, Mobarez AM, Tohidpour A. Anti-helicobacter pylori activities of shoya powder and essential oils of *thymus vulgaris* and *eucalyptus globulus*. *Open Microbiol J*. 2012;6:65-9.

43. Egwaikhide PA, Bulus T, Emua SA. Antimicrobial activities and phytochemical screening of extracts of the fever tree, *Eucalyptus globulus*. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry*. 2010;9(5):940-5.
44. Kolayli S, Ocak M, Auyazicioglu R, Karaoglu S. Chemical analysis and biological activities of essential oils from trunk-barks of eight trees. *Asian Journal of Chemistry*. 2009;21(4):2684-94.
45. Rottini MM. Ação de óleos essenciais e do alfa-bisabolol em ensaios experimentais in vitro com *Leishmania amazonensis*

Action of essential oils and alpha-bisabolol experimental studies in vitro with *Leishmania amazonensis*.xii, 76-xii, .

46. Castro RDD, Lima EdO. Atividade antifúngica in vitro do óleo essencial de *Eucalyptus globulus* L. sobre *Candida* spp

Antifungal activity of the essential oils from *Eucalyptus globulus* L. on *Candida* spp. *Rev odontol UNESP (Online)*.39(3).

47. Tequida-Meneses M, Cortez-Rocha M, Rosas-Burgos EC, López-Sandoval S, Corrales-Maldonado C. [Effect of alcoholic extracts of wild plants on the inhibition of growth of *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium expansum*, *Fusarium moniliforme* and *Fusarium poae* moulds]. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19(2):84-8.
48. Mishra AK, Sahu N, Mishra A, Ghosh AK, Jha S, Chattopadhyay P. Phytochemical screening and antioxidant activity of essential oil of eucalyptus leaf. *Pharmacognosy Journal*. 2010;2(16):21-4.
49. Srivastava J, Vankar PS. Principal phenolic phytochemicals and antioxidant property in *Eucalyptus* bark. *Nutrition and Food Science*. 2012;42(6):412-21.
50. Cermelli C, Fabio A, Fabio G, Quaglio P. Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses. *Curr Microbiol*. 2008;56(1):89-92.
51. Serafino A, Vallebona P, Andreola F, Zonfrillo M, Mercuri L, Federici M, et al. Stimulatory effect of *Eucalyptus* essential oil on innate cell-mediated immune response. *BMC Immunology*. 2008;9.
52. Zofou D, Tene M, Ngemenya MN, Tane P, Titanji VP. In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of extracts of selected medicinal plants used by traditional healers of Western cameroon. *Malar Res Treat*. 2011;2011:561342.
53. Maciel MV, Morais SM, Bevilaqua CML, Silva RA, Barros RS, Sousa RN, et al. Chemical composition of *Eucalyptus* spp. essential oils and their insecticidal effects on *Lutzomyia longipalpis*. *Veterinary Parasitology*. 2010;167(1):1-7.
54. Mota I, Rodrigues Pinto PC, Novo C, Sousa G, Guerreiro O, Guerra AR, et al. Extraction of polyphenolic compounds from *Eucalyptus globulus* bark: Process optimization and screening for biological activity. *Industrial and Engineering Chemistry Research*. 2012;51(20):6991-7000.
55. Tohidpour A, Sattari M, Omidbaigi R, Yadegar A, Nazemi J. Antibacterial effect of essential oils from two medicinal plants against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Phytomedicine*. 2010;17(2):142-5.
56. Rossi PG, Berti L, Panighi J, Luciani A, Maury J, Muselli A, et al. Antibacterial action of essential oils from Corsica. *Journal of Essential Oil Research*. 2007;19(2):176-82.
57. Bharti P, Bai S, Seasotiya L, Malik A, Dalal S. Antibacterial activity and chemical composition of essential oils of ten aromatic plants against selected bacteria. *International Journal of Drug Development and Research*. 2012;4(4):342-51.
58. Takahashi T, Kokubo R, Sakaino M. Antimicrobial activities of eucalyptus leaf extracts and flavonoids from *Eucalyptus maculata*. *Lett Appl Microbiol*. 2004;39(1):60-4.
59. Srinivasan D, Nathan S, Suresh T, Lakshmana Perumalsamy P. Antimicrobial activity of certain Indian medicinal plants used in folkloric medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001;74(3):217-20.
60. Khan R, Islam B, Akram M, Shakil S, Ahmad A, Ali SM, et al. Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. *Molecules*. 2009;14(2):586-97.

61. Gende L, Maggi M, van Baren C, di Leo L, Bandoni A, Fritz R, et al. Antimicrobial and miticide activities of Eucalyptus globulus essential oils obtained from different Argentine regions. *Actividad antimicrobiana y acaricida del aceites esenciales de Eucalyptus globulus obtenidos de diferentes regiones geográficas de argentina*. 2010;8(3):642-50.
62. Damjanović-Vratnica B, Dakov T, Šuković D, Damjanović J. Antimicrobial effect of essential oil isolated from eucalyptus globulus Labill. from Montenegro. *Czech Journal of Food Sciences*. 2011;29(3):277-84.
63. SANTOS PDS. AVALIAÇÃO IN VITRO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS SOBRE CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS: COORDENADORIA CONTROLE DE DOENÇAS DA SEC EST DA SAÚDE DE SP; 2011.
64. Malik F, Mirza T, Riaz H, Hameed A, Hussain S. Biological screening of seventeen medicinal plants used in the traditional systems of medicine in Pakistan for antimicrobial activities. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010;4(6):335-40.
65. Cimanga K, Apers S, De Bruyne T, Van Miert S, Hermans N, Totté J, et al. Chemical composition and antifungal activity of essential oils of some aromatic medicinal plants growing in the Democratic Republic of Congo. *Journal of Essential Oil Research*. 2002;14(5):382-7.
66. Mayaud L, Carricajo A, Zhiri A, Aubert G. Comparison of bacteriostatic and bactericidal activity of 13 essential oils against strains with varying sensitivity to antibiotics. *Lett Appl Microbiol*. 2008;47(3):167-73.
67. Liu YM, Chai YF, Wu YT, Hu YM, Song GX. [Determination of chemical constituents of essential oil from the fruit of Eucalyptus globulus by GC-MS]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2003;28(12):1160-1.
68. Porto PdOB. Determinação das características físico-químicas e antimicrobianas de soluções experimentais à base de hipoclorito de sódio e óleo essencial

Determination of the physicochemical and antimicrobial properties of experimental solutions of sodium hypochlorite and essential oil.117-

69. Alves LA, Freires IdA, Castro RDd. Efeito Antibacteriano de Óleos Essenciais sobre Bactérias Formadoras do Biofilme Dentário

Antibacterial Effect of Essential Oils on Biofilm-forming Bacterial. *Rev bras ciênc saÉde*.14(2).

70. Khan N, Abbasi AM, Dastagir G, Nazir A, Shah GM, Shah MM, et al. Ethnobotanical and antimicrobial study of some selected medicinal plants used in Khyber Pakhtunkhwa (KPK) as a potential source to cure infectious diseases. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(1):122.
71. RamÃ-rez G, Zavala M, PÃ©rez J, Zamilpa A. In vitro screening of medicinal plants used in Mexico as antidiabetics with glucosidase and lipase inhibitory activities. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012.
72. Gautam R, Saklani A, Jachak SM. Indian medicinal plants as a source of antimycobacterial agents. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;110(2):200-34.
73. Saxena S, Uniyal V, Bhatt RP. Inhibitory effect of essential oils against Trichosporon ovoides causing Piedra Hair Infection. *Braz J Microbiol*. 2012;43(4):1347-54.
74. Tyagi AK, Malik A. Liquid and vapour-phase antifungal activities of selected essential oils against Candida albicans: microscopic observations and chemical characterization of Cymbopogon citratus. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:65.
75. Osawa K, Yasuda H, Morita H, Takeya K, Itokawa H. Macrocarpals H, I, and J from the Leaves of Eucalyptus globulus. *J Nat Prod*. 1996;59(9):823-7.
76. Amakura Y, Yoshimura M, Sugimoto N, Yamazaki T, Yoshida T. Marker constituents of the natural antioxidant Eucalyptus leaf extract for the evaluation of food additives. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009;73(5):1060-5.
77. Alzamora L, Morales L, Armas L, Fernández G. Medicina Tradicional en el Perú: Actividad Antimicrobiana in vitro de los Aceites Esenciales extraídos de algunas Plantas Medicinales

in vitro Antimicrobial Activity of Essential extracted oils from some aromatic Plants. An Fac Med (Perf).62(2):156-61.

78. Bachheti RK, Joshi A, Singh A. Oil content variation and antimicrobial activity of eucalyptus leaves oils of three different species of dehradun, Uttarakhand, India. International Journal of ChemTech Research. 2011;3(2):625-8.

79. Pandey RR, Dubey RC, Saini S. Phytochemical and antimicrobial studies on essential oils of some aromatic plants. African Journal of Biotechnology. 2010;9(28):4364-8.

80. Ferrazzano GF, Roberto L, Catania MR, Chiaviello A, De Natale A, Roscetto E, et al. Screening and scoring of antimicrobial and biological activities of italian vulnerary plants against major oral pathogenic bacteria. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2013;2013.

81. Meckes M, David-Rivera AD, Nava-Aguilar V, Jimenez A. Activity of some Mexican medicinal plant extracts on carrageenan-induced rat paw edema. Phytomedicine. 2004;11(5):446-51.

82. Medeiros KCP, Monteiro JC, Diniz MFFM, Medeiros IA, Silva BA, Piuvezam MR. Effect of the activity of the Brazilian polyherbal formulation: Eucalyptus globulus Labill, Peltodon radicans Pohl and Schinus terebinthifolius Radd in inflammatory models. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2007;17(1):23-8.

83. Deb L, Jain A, Porwal P, Talera D, Dutta A. Protective effect of Eucalyptus globulus Labill on acute and chronic inflammation in rats. Indian Drugs. 2007;44(10):774-7.

84. Mahmoudzadeh-Sagheb H, Heidari Z, Bokaeian M, Moudi B. Antidiabetic effects of Eucalyptus globulus on pancreatic islets: a stereological study. Folia Morphol (Warsz). 2010;69(2):112-8.

85. Ahlem S, Khaled H, Wafa M, Sofiane B, Mohamed D, Jean-Claude M, et al. Oral administration of Eucalyptus globulus extract reduces the alloxan-induced oxidative stress in rats. Chemico-Biological Interactions. 2009;181(1):71-6.

86. Bokaeian M, Nakhaee A, Moodi B, Ali Khazaei H. Eucalyptus globulus (eucalyptus) treatment of candidiasis in normal and diabetic rats. Iran Biomed J. 2010;14(3):121-6.

87. Quañ-lez AM, Saenz MT, Garcã-a Gimã©nez MD. Uncaria tomentosa (Willd. ex. Roem. & Schult.) DC. and Eucalyptus globulus Labill. interactions when administered with diazepam. Phytotherapy Research. 2012;26(3):458-61.

88. Nakhaee A, Bokaeian M, Saravani M, Farhangi A, Akbarzadeh A. Attenuation of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats by Eucalyptus globulus. Indian J Clin Biochem. 2009;24(4):419-25.

89. Arise RO, Adebayo JO, Igunnu A. Effects of aqueous extract of Eucalyptus globulus on lipid peroxidation and selected enzymes of rat liver. Journal of Medicinal Plants Research. 2009;3(2):077-81.

90. Sugimoto K, Suzuki J, Nakagawa K, Hayashi S, Enomoto T, Fujita T, et al. Eucalyptus leaf extract inhibits intestinal fructose absorption, and suppresses adiposity due to dietary sucrose in rats. Br J Nutr. 2005;93(6):957-63.

91. Sugimoto K, Hosotani T, Kawasaki T, Nakagawa K, Hayashi S, Nakano Y, et al. Eucalyptus leaf extract suppresses the postprandial elevation of portal, cardiac and peripheral fructose concentrations after sucrose ingestion in rats. J Clin Biochem Nutr. 2010;46(3):205-11.

92. Umezu T. Evaluation of the effects of plant-derived essential oils on central nervous system function using discrete shuttle-type conditioned avoidance response in mice. Phytotherapy Research. 2012;26(6):884-91.

93. Naeini A, Naseri M, Kamalinejad M, Khoshzaban F, Rajabian T, Nami H, et al. Study on Anti-Candida effects of essential oil and extracts of iranian medicinal plants, in vitro. Journal of Medicinal Plants. 2011;10(38):163-72.

94. Paulo PTC, Diniz MDFFM, De Medeiros IA, De Moraes LCSL, De Andrade FB, Santos HB. Phase I clinical toxicological assays of a complex herbal medicine (Schinus terebinthifolius Raddi, Plectranthus amboinicus Lour and Eucalyptus globulus Labill). Ensaios clínicos toxicológicos, fase I, de um fitoterápico composto (Schinus terebinthifolius Raddi, Plectranthus amboinicus Lour e Eucalyptus globulus Labill). 2009;19(1 A):68-76.

95. Tavares JP, Martins IL, Vieira AS, Lima FAV, Bezerra FAF, Moraes MO, et al. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico a base de associações de plantas, mel e própolis

Clinical toxicology study of a phytomedicine syrup composed of plants, honey and propolis. *Rev bras farmacogn.*16(3):350-6.

96. Tanaka M, Toe M, Nagata H, Ojima M, Kuboniwa M, Shimizu K, et al. Effect of eucalyptus-extract chewing gum on oral malodor: a double-masked, randomized trial. *Journal of periodontology* [Internet]. 2010; 81(11):[1564-71 pp.]. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/013/CN-00768013/frame.html>.

97. Nagata H, Inagaki Y, Tanaka M, Ojima M, Kataoka K, Kuboniwa M, et al. Effect of eucalyptus extract chewing gum on periodontal health: a double-masked, randomized trial. *Journal of periodontology* [Internet]. 2008; 79(8):[1378-85 pp.]. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/181/CN-00650181/frame.html>.

98. Ben-Arye E, Dudai N, Eini A, Torem M, Schiff E, Rakover Y. Treatment of upper respiratory tract infections in primary care: a randomized study using aromatic herbs. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:690346.

99. Agency EM. Eucalyptus leaf. In: EMA/HMPC, editor. www.ema.europa.eu ed. 12 July 2013. p. 1-2.

100. Herbal Medicine [Internet]. <http://cms.herbalgram.org>. 2015.