

Influência da adição de piperina na ação antimicrobiana do Óxido de Zinco e Eugenol (OZE): OZE/PIPERINA uma nova proposta de cimento odontológico

Influence of piperine addition on the antimicrobial action of Zinc Oxide and Eugenol (ZOE): ZOE/PIPERINE a new proposal for dental cement

Influencia de la adición de piperina en la acción antimicrobiana del Óxido de Zinc y Eugenol (OZE): OZE/PIPERINA una nueva propuesta de cemento dental

Recebido: 27/07/2021 | Revisado: 04/08/2021 | Aceito: 07/08/2021 | Publicado: 12/08/2021

Humbérila da Costa e Silva Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8923-3235>
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Brasil
E-mail: humberila@ifpi.edu.br

José Luiz Silva Sá

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5504-011X>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: zeluizquimica@gmail.com

Francisca Lúcia de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1664-4903>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: karnauba@gmail.com

Robson Almeida Borges de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5888-6022>
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Brasil
E-mail: robson.feritas@ifpi.edu.br

Iron Jonhson de Araújo Veras

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5201-1084>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: ironjonhson@gmail.com

Sabrina Brenda Castelo Branco Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2807-9043>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: sabrinabrenda.2006@hotmail.com

Lucas Costa de Gois

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2569-5553>
Universidade Estadual do Piauí, Brasil
E-mail: goislucas2013@outlook.com

Resumo

A Piperina é a principal amida alcaloide extraída das sementes de *Piper nigrum* L., apresenta propriedades biológicas do tipo: antimicrobiana, anti-inflamatória, biodisponibilidade de fármacos. Óxido de Zinco-Eugenol (OZE) juntos, constituem os cimentos amplamente utilizados na odontologia como curativo temporário. Esse estudo teve como objetivo verificar a ação antimicrobiana da composição a partir de Piperina (PIP) e OZE. Utilizou-se o método de difusão em ágar com perfuração de poços, em soluções OZE/PIP com diferentes porcentagens de piperina: 4, 5, 10 e 20%. As cepas de referências foram *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*. A concentração de piperina 4% apresentou os maiores halos de inibição quando testadas com as cepas *P. aeruginosa* (29mm), *S. aureus* (26mm), *E. coli* (24mm). O aumento da concentração de piperina na composição não influenciou os tamanhos dos halos de inibição, exceto o *S. mutans* que formou halo de 15 mm na composição com 5% de piperina e *Enterococcus* que formou halos de 14 mm com 5 e 20% de piperina. A composição mostrou-se eficiente, em suas diferentes proporções, no combate a microrganismos mais resistentes (*S. aureus*), e nos microrganismos mais comuns na cavidade oral (*S. mutans*, *C. albicans*).

Palavras-chave: Piperina; Óxido de zinco e eugenol; Antimicrobiano; Odontologia; Materiais dentários.

Abstract

Piperine is the main alkaloid amide extracted from the seeds of *Piper nigrum* L., has biological properties of the type: antimicrobial, anti-inflammatory, bioavailability of drugs. Zinc-Eugenol Oxide (ZOE) together, constitute the cements widely used in dentistry as a temporary dressing. This study aimed to verify the antimicrobial action of the

composition from Piperine and ZOE. The agar diffusion method with well drilling was used in OZE/PIP solutions with different percentages of piperine: 4, 5, 10 and 20%. The reference strains were *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*. The concentration of piperine 4% showed the greatest inhibition halos when tested with the strains *P. aeruginosa* (29mm), *S. aureus* (26mm), *E. coli* (24mm). The increase in the concentration of piperine in the composition did not influence the sizes of the inhibition halos, except for *S. mutans* that formed a 15 mm halo in the composition with 5% piperine and *Enterococcus* that formed 14 mm halos with 5 and 20% piperine. The composition proved to be efficient, in its different proportions, in combating more resistant microorganisms (*S. aureus*), and in the most common microorganisms in the oral cavity (*S. mutans*, *C. albicans*).

Keywords: Piperine; Zinc oxide and eugenol; Antimicrobial; Dentistry; Dental materials.

Resumen

La piperina es la principal amida alcaloide extraída de las semillas de *Piper nigrum* L., posee propiedades biológicas como: antimicrobiano, antiinflamatorio, biodisponibilidad de fármacos. El óxido de zinc-eugenol (OZE) juntos constituyen los cementos ampliamente utilizados en odontología como apósito temporal. Este estudio tuvo como objetivo verificar la acción antimicrobiana de la composición de Piperine (PIP) y OZE. Se utilizó el método de difusión en agar con perforación de pozos en soluciones OZE / PIP con diferentes porcentajes de piperina: 4, 5, 10 y 20%. Las cepas de referencia fueron *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Candida albicans*. La concentración de piperina al 4% mostró los halos de inhibición más altos cuando se probó con cepas de *P. aeruginosa* (29mm), *S. aureus* (26mm), *E. coli* (24mm). El aumento de la concentración de piperina en la composición no influyó en el tamaño de los halos de inhibición, a excepción de *S. mutans* que formó un halo de 15 mm en la composición con 5% de piperina y *Enterococcus* que formó halos de 14 mm con 5 y 20% piperina. La composición demostró ser eficaz, en sus diferentes proporciones, para combatir los microorganismos más resistentes (*S. aureus*) y los microorganismos más comunes en la cavidad bucal (*S. mutans*, *C. albicans*).

Palabras clave: Piperine; Óxido de zinc y eugenol; Antimicrobiano; Odontología; Materiales dentales.

1. Introdução

O uso de substâncias extraídas de plantas para combater doenças causadas por microrganismos tem sido cada vez mais importante a medida em que os antibióticos tradicionais estão se tornando menos eficazes e também pelo surgimento de novos tipos de doenças. Extraída pela primeira vez em 1877 e sintetizada em 1882 (Rodrigues & Silva, 2010), a piperina é a substância responsável pelo sabor picante da pimenta-do-reino. É a mais abundante e uma das principais amidas alcalóides que é encontrada na espécie *Piper nigrum* L. popularizada como pimenta-preta ou pimenta-do-reino (Bomtempo, 2007; Pissinatem, 2006 apud Carnevalli, 2013). Foi introduzida no Brasil pelo estado da Bahia no século XVII trazida por escravos (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - EMBRAPA, 2004). Segundo a Associação dos exportadores, o Brasil está entre os quatro países que mais produzem e exportam pimenta-do-reino, em 2016 foram 45 mil toneladas, dado que difere do IBGE que aponta uma produção de 54 mil toneladas (EMBRAPA, 2017).

A estrutura molecular apresentada pela piperina justifica suas características, pois assim como outras amidas alcalóides ela apresenta diversas atividades biológicas: ação inseticida (Das, Chowdhury, Chowdhury, Das, G.K. & Ray, 1996), antipirética, analgésica, anti-inflamatória (Lee et al. 1984; Mujundar et al. 1990; Stöhr et al. 2001 apud Cardoso, Evangelista, Viana, Lima, Soares, Barreto Junior & Danelli, 2005), prolonga a ação de certas drogas no organismo, por inibição do metabolismo das mesmas a nível hepático (Atal, Dubey & Singh, 1985; Bano, Raina, Zutshi, Bedi, Johri & Sharma, 1991; Shoba, Joy, Joseph, Majeed, Rajendran & Srinivas, 1998; Karan, Bhargava & Garg, 1999), antiparasitária (Kapil, 1993; Ghoshal, Prasad & Lakshmi 1996; Ribeiro, 2004), antimicrobiana (Reddy, Srinivas, Praveen, Kishore, Raju, Murthy & Rao, 2004) e biodisponibilidade de fármacos (Chaudhry e Tariq, 2006; Khan et al. 2010; Simas et al. 2007 apud Carnevalli & de Araújo, 2013).

Enquanto que a utilização da mistura entre Óxido de Zinco e Eugenol (ZOE) é feita por profissionais na odontologia como material de enchimento temporário, bactericida e no auxílio da desinflamação de dentes careados e foi recomendada desde 1930 por Sweet, sendo bastante utilizado especialmente desde de meados da década de 1980 (Mortazavi & Mesbahi,

2004). Esse tipo de material é de suma importância na odontologia porque garante a manutenção da assepsia, tratamento microbiano e anti-inflamatório aliado à proteção do dente ao ataque de novos contaminantes durante o tratamento (Hume, 1986; Meryon, Johnson & Smith, 1988; Trowbridge, Edwall & Panopoulos, 1982; Tai, Huang, F. M., Huang, M. S., & Chang, 2002; Jun, Kim, Lee, H. H., & Lee, J. H., 2018).

É importante ressaltar que em estudos *in silico* o eugenol apresentou efeitos benéficos para o tratamento e prevenção de células mutagênicas, no entanto o mesmo estudo alerta para o pouco conhecimento sobre potencial de toxicidade dessa substância (Oliveira & Arruda, 2021).

O cimento formado por Óxido de Zinco e Eugenol atende os requisitos biológicos (biocompatibilidade), físicos (resistência mecânica baixa) e fácil manipulação (Souza, Mello, Turbino & Youssef, 2000) necessários para que um cimento provisório seja considerado de qualidade e por isso é comumente utilizado para fixação provisória em tratamentos de restauração definitiva na odontologia. Sobre os efeitos antibacterianos, estudos revelam que o ZOE tem bons resultados inibitórios sobre o *Streptococcus mutans*, um dos grandes causadores de cáries dentária, indicando que o material tem potencial para prevenção de cáries secundárias (He, Shin, & Woo, 2010 apud Moura, Rabello & Pereira, 2013).

O objetivo do presente estudo foi de verificar a ação antimicrobiana da Piperina (PIP) incorporada ao OZE (Óxido de Zinco e Eugenol), frente às principais cepas de microrganismos encontrados na cavidade bucal. Os ensaios de avaliação antimicrobiana da formulação OZE/PIP aconteceram pelo método de difusão em ágar com perfuração de poços com diferentes concentrações de PIP

Justifica-se a aplicação desse estudo pela necessidade de desenvolver novas alternativas para a criação de medicamentos de larga utilização, como opção viável e mais eficaz aos medicamentos já existentes. Para tanto, utilizou-se a piperina com o intuito de potencializar a ação do OZE. A escolha baseou-se nos aspectos descritos na literatura para a piperina, em que se relata suas características potencializadora de fármacos e por ser uma substância antimicrobiana.

2. Metodologia

As manipulações necessárias para produzir a formulação OZE/PIP a partir do óxido de zinco, eugenol e piperina foram realizadas durante o Estágio Obrigatório do Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal (MPBiotec), na sede da Farmácia de manipulação Med Pharma em Florianópolis – PI. A Piperina foi misturada ao ZOE em diferentes proporções: 4, 5, 10 e 20% denominadas P1, P2, P3 e P4, respectivamente. A formulação foi definida tomando por base as proporções utilizadas para o preparo na rotina de atendimento em consultório odontológico.

Em geral o kit de cimento a base de óxido de zinco e eugenol acompanha uma colher dosadora para medida do pó (ZnO) e o eugenol vem em frasco com conta-gotas. Tomando por base a proporção da massa em porcentagem dos componentes, ZnO (57,15%) e eugenol (42,85%), (que é utilizado para um dente), calculou-se os valores em porcentagem para cada item. Na Tabela 1 estão os valores em porcentagem das formulações utilizadas nesse estudo.

Tabela 1: Valores utilizados nas formulações do OZE (amostra sem piperina) e OZE/PIP (P1, P2, P3 e P4 com 4, 5, 10 e 20% de PIP, respectivamente).

Formulação	Porcentagem na mistura (%)		
	ZnO	Eugenol	Piperina
OZE	57,15	42,85	-
P1	54,87	41,13	4
P2	54,28	40,72	5
P3	51,43	38,57	10
P4	45,72	34,28	20

Fonte: Autores (2020).

Com os valores das proporções de cada item, calculou-se a massa necessária para o preparo de 20 mg de cada amostra a ser analisada (OZE, P1, P2, P3 e P4), respectivamente.

Durante o preparo utilizou-se balança analítica, espátulas, vidro de relógio, placas de Petri, capela de fluxo laminar. Todo material utilizado foi devidamente esterilizado e preparando em ambiente asséptico, conforme preconiza as boas práticas de fabricação, para evitar possíveis contaminações das matérias-primas.

Para esse estudo utilizou-se matéria prima P.A sendo o óxido de zinco da Dinâmica® Química contemporânea Ltda., o eugenol da Sigma -Aldrich® com pureza de 99% de pureza e a piperina da Sigma -Aldrich® com pureza de 97%.

Para a análise da atividade antimicrobiana, em placas de Petri foi vertido o meio de cultura ágar TSA preparado conforme indicações do fabricante. Após solidificado o meio realizou-se a técnica de perfuração com o uso de um perfurador em cilindro de inox devidamente esterilizado medindo 5mm de diâmetro para formação de poços onde, posteriormente, depositou-se o composto a ser analisado.

Utilizou-se alíquotas de 20µL da solução de OZE/PIP ou OZE. Os poços foram cobertos por 8 mL de meio de cultura semi-sólido (TSB com 0,8% de agar-agar) com 100µL da bactéria na concentração 10⁸ UFC/mL, padrão de McFarland a 0,5. O sistema foi incubado por 24 - 48h em 35 °C ± 2 para cepas bacterianas e 25 °C ± 2 para a levedura. Como controle positivo utilizou-se o meio de cultura sem a presença do agente antimicrobiano. Não foi realizado controle negativo visto que não existe consenso na literatura quanto ao material ideal para obturação de canais de dentes decíduos (Smaïl-Faugeron, Glenny, Courson, Durieux, Muller-Bolla, & Chabouis, 2014). Utilizou-se o OZE sem adição de piperina para ser o parâmetro comparativo da atividade antimicrobiana influenciada pela adição da piperina na composição. Os experimentos foram realizados em triplicatas e os resultados apresentados como média dos três valores obtidos.

A Concentração Mínima Inibitória (CMI) foi considerada aquela concentração do composto capaz de desenvolver halo de inibição do crescimento microbiano maior ou igual a 10 mm de diâmetro. Após o período de incubação, os diâmetros das zonas de inibição foram mensurados com paquímetro e calculou-se a média dos diâmetros formados.

3. Resultados e Discussão

Na literatura vigente discute-se a importância do OZE na ação antimicrobiana da cavidade bucal, a mistura do ZnO com eugenol gera um cimento odontológico de fácil manipulação e extremamente bem aceito como principal material de tratamento e restauração provisória de dentes (Vágula, Pedot, de Sousa Gomide, Aleixo, & Borré, 2010; Rodrigues & Silva, 2010; Moura, Rabello & Pereira, 2013; Silva, 2014; Porto, Uchôa, Peschel, Justi, Koslowski & Nogueira, 2018). Porém, existe um estímulo

ao avanço das pesquisas já que, para algumas bactérias como *S. Mutans*, sua ação não é satisfatória. O mecanismo de ação desta mistura ainda não está completamente elucidado, mesmo em se tratando do mecanismo de ação antimicrobiana (Barbosa, 2010), antimutagênico (Oliveira & Arruda, 2021) apenas do eugenol, que é de óleo essencial já conhecido. O que abre espaço para testes de moléculas com antecedentes de ação microbiana em outros tipos de estudo; como a piperina.

O método de difusão é do tipo quantitativo, em que o efeito pode ser graduado e fundamenta-se na difusão da substância a ser testada em um meio de cultura sólido e inoculado com um tipo de microrganismo; este que foi escolhido como técnica para alcançar a análise microbiológica. Com a difusão aparece um halo, no qual não existe o crescimento do microrganismo, portanto denomina-se halo de inibição. Nesse ensaio podem ser utilizados diferentes tipos de reservatórios: discos de papel, cilindros de porcelana ou de aço inoxidável e poços feitos no meio de cultura (Vanden Berghe & Vlietinck, 1991).

A atividade antimicrobiana da formulação OZE/PIP foi avaliada contra cepas Gram-positivas e Gram-negativas para a determinação dos valores de CIM. O composto analisado em diferentes concentrações apresentou variação nos graus de atividade antimicrobiana contra a maioria das cepas testadas. Vale ressaltar que, dentre estas, algumas das espécies de microrganismos testadas são comumente encontradas na cavidade oral dos seres humanos, por exemplo *S. mutans*, *Cândida Albicans* e *E. Coli*.

Na Tabela 2 apresentam-se os valores médios dos halos de inibição dos experimentos realizados nas cepas *S. aureus*, *S. mutans*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* e *C. albicans* em presença de OZE, P1, P2, P3 e P4.

Tabela 2: Medida dos halos de inibição de crescimento microbiano para as 6 cepas testadas, em presença de OZE, P1, P2, P3 ou P4 (média das triplicatas em mm).

Formulação	Cepas					
	<i>S.aureus</i>	<i>S.mutans</i>	<i>E.coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Cândida albicans</i>
	Medida do halo de inibição (mm)					
OZE	15,5	9,5	15,4	15,1	11,9	15,0
P1	26,0(+10,5)	13,0(+3,5)	24,0(+8,6)	29,0(+13,9)	12,0(+0,1)	20,0(+5,0)
P2	16,3(+0,8)	10,5(+1,0)	16,9(+1,5)	17,3(+2,2)	11,7(-0,2)	14,2(-0,8)
P3	14,9(-0,6)	10,5(+1,5)	17,4(+2,0)	13,8(-1,3)	11,4(-0,5)	14,1(-0,9)
P4	12,3(-3,2)	10,4(+1,4)	12,8(-2,6)	12,2(-2,9)	11,0(-0,9)	12,4(-2,6)

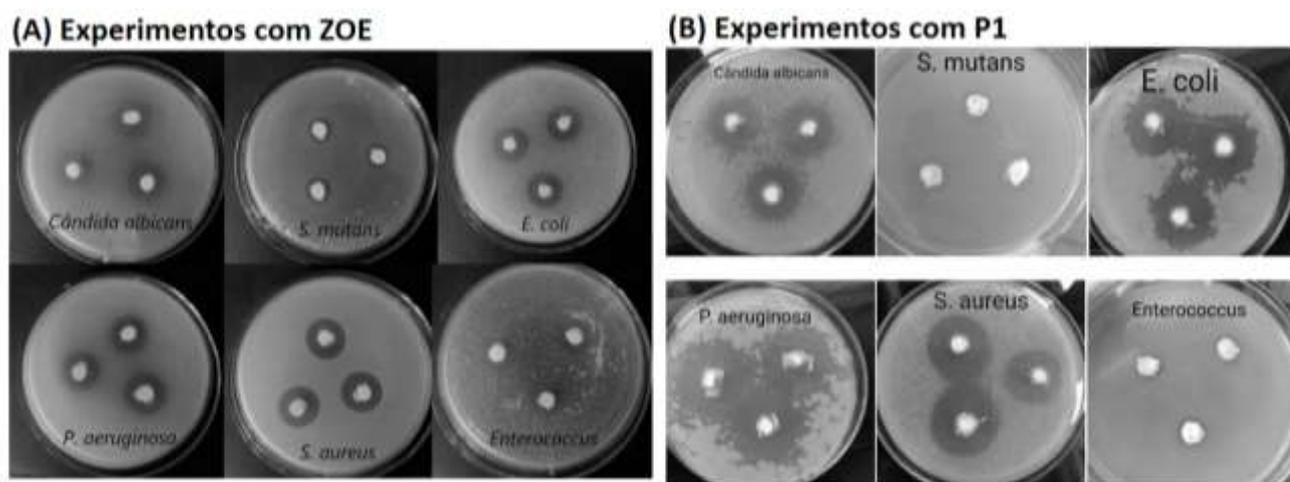
Valores entre parênteses = valor do halo do experimento com OZE-valor do halo do experimento com P1,2,3 ou P4. Fonte: Autores (2020).

Todos os experimentos com aplicação de alguma formulação com piperina (Formulação, Pn, n=1-4) foram comparados com o resultado dos experimentos com aplicação do OZE. A diferença entre os valores dos halos (Pn-ZOE, resultados entre parênteses, Tabela 2 foram positivos quando os ensaios foram realizados com P1 para todas as cepas estudadas. A medida que a quantidade de piperina foi aumentada nas formulações, de P1 à P4, os valores desta diferença tornaram-se negativos. Salvo com a cepa *S. Mutans* que os valores permaneceram positivos, porém, menores que P1. Observou-se com P1 o melhor

resultado de halo de inibição para *S. aureus* e *P. aeruginosa*s, e uma diferença de +0,1 mm em relação ao resultado com OZE puro, nos testes com *Enterococcus*. Nos testes realizados em triplicata não foram identificados resultados discrepantes nas formulações, seguindo um padrão de inibição, embora a P1 tenha apresentado melhor ação.

Na Figura 1 são apresentadas imagens dos experimentos de Teste de difusão de ágar para as 6 cepas testadas em presença de OZE puro (A) e P1 (B), respectivamente.

Figura 1: Teste de difusão em ágar com perfuração de poços contra cepas comuns na cavidade oral.



Fonte: Autores (2020).

Evidenciou-se que o aumento da concentração de piperina na formulação não contribuiu para um aumento na formação dos halos de inibição (Tabela 2). No entanto, vale ressaltar que com o aumento da proporção de piperina no composto não levou a perda excessiva do efeito evidenciado na formação do halo. E nos experimentos com a cepa *S. mutans* e a formulação P4, observou-se maior halo de inibição médio quando comparados ao resultado com OZE puro, +1,4 mm.

A garantia de sucesso nos tratamentos endodônticos está diretamente associado à eliminação dos microrganismos nos canais radiculares infectados, sendo assim propõe-se a adição de piperina, o principal alcalóide da espécie *Piper nigrum* L. (Carnevali, 2013; Bontempo, 2007), ao cimento de óxido de zinco e eugenol (OZE) para potencializar a ação antimicrobiana, já conferida pelo eugenol, e também acrescentar ao composto outras atividades biológicas importantes para o tratamento dos efeitos cariogênicos.

Outros estudos na linha de pesquisa apresentada neste artigo têm mostrado que extratos aquosos de *P. nigrum* são eficazes contra cerca de 176 espécies de bactérias que são encontradas na cavidade bucal (Chaudhry & Tariq, 2006). E para as cepas de *S. aureus*, *E. coli* e *Enterococcus* apresentaram halo de inibição com valores de 10,7, 8,0 e 7,5 mm, respectivamente, sendo considerados insatisfatórios, tendo em vista que o valor mínimo deveria ser de 10,0 mm (Zarai, Boujelbene, Salem, Gargouri & Sayari, 2013). Comparando com o experimento realizado com a piperina adicionada ao OZE, as cepas citadas apresentaram melhores valores na formulação P1.

O resultado encontrado com o OZE puro sobre o *S. mutans* nesse estudo não foi satisfatório com halo de inibição 9,5 mm. No entanto quando adicionado a piperina na composição o halo formado aumentou para até 13,0 mm nos experimentos com P1. O que foi um dos principais resultados encontrados já que, dentre diversos microrganismo encontrados na cavidade bucal, a bactéria *Streptococcus mutans* é considerada um dos principais patógenos que causam a cárie dentária (Leites, Pinto & Sousa, 2006).

Apesar de apresentar halo de inibição de 9,5 mm, é importante ressaltar que a literatura destaca o uso do OZE como principal cimento utilizado na odontologia. Por exemplo, Boeckh, Schumacher, Podbielski, & Haller, (2002) mostraram que o OZE apresenta o melhor resultado frente ao *S. mutans* comparando com outros materiais restauradores. No entanto, as limitações do uso apenas do OZE também são abordadas, Freitas, Soares, Fiorini, Swerts, & Barros, (2008) que ao testar, entre outros, o cimento a base de óxido de zinco e eugenol imediatamente após a polimerização (t0) e após 24H (t1) observou que não manteve a atividade antimicrobiana após 24H do teste. Trazendo à tona a importância de estudos que possam potencializar esta mistura.

Além dos efeitos antimicrobianos apresentados, estudos relatam sobre a piperina e seu efeito no reparo tecidual do periodonto. Conforme descrito no trabalho de Guimaraes-Stabili, de Aquino, de Almeida Curylofo, Tasso, Rocha, de Medeiros, & Rossa, (2019), a piperina e a curcumina aumentaram o nível de TGF- β , e melhoraram o reparo do colágeno, e também diminuíram a celularidade e a ativação do NF- κ B nos tecidos periodontais. Os autores utilizaram ratos e trataram a periodontite induzida por via oral durante 15 dias. Se tratando de inflamação, a piperina possui efeitos consideráveis, além de ser significativo o efeito na proteção da perda óssea alveolar e degradação das fibras de colágeno na periodontite, que podem ser relacionados à sua atividade inibitória nas de IL-1 β , MMP-8 e MMP-13 (Dong, Huihui, & Li, 2015).

Outros estudos são feitos com a curcumina, ou com ela associada à piperina. Tais estudos investigam as substâncias aplicadas em procedimentos odontológicos diversos, apresentados em cápsulas, pomadas, chips cirúrgicos e colutórios, direcionadas para tratamentos anti-inflamatório, antifúngico, antineoplásico, eventos cardiovasculares, perfil lipídico e cicatrizante (Silva et al, 2020; Simionatto, Rech, Gomes, Manfron, & Farago, 2021).

4. Conclusão

A associação de piperina na formulação do OZE promoveu um halo de inibição consistente, apesar de ser menor para o *S. mutans*. Os resultados inibitórios não foram melhores com o aumentar das concentrações da Piperina, mostrando que a concentração de 4% foi o suficiente para a inibição bacteriana.

Conclui-se que a composição OZE/PIP mostrou-se eficiente no combate a microrganismos existentes na cavidade bucal. Em comparação com outros estudos apresentados na literatura, a formulação do OZE com piperina mostrou-se equivalente para algumas culturas e superior em outras, e guarda entre si uma dependência em relação à quantidade de piperina.

Concluindo-se que 4% desta amida alcaloide potencializou a ação *in vitro* da formulação proposta. Portanto, como a piperina é um produto natural atóxico, a composição OZE/PIP (4%) pode ser utilizada como cimento odontológico de restauração provisória com maior eficiência que o OZE.

Referências

- Atal, C. K., Dubey, R. K., & Singh, J. (1985). Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 232(1), 258-262.
- Bano, G., Raina, R. K., Zutshi, U., Bedi, K. L., Johri, R. K., & Sharma, S. C. (1991). Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*, 41(6), 615-617.
- Barbosa, L. N. (2010). Propriedade antimicrobiana de óleos essenciais de plantas condimentares com potencial de uso como conservante em carne e hambúrguer bovino e testes de aceitação.
- Boeckh, C., Schumacher, E., Podbielski, A., & Haller, B. (2002). Antibacterial activity of restorative dental biomaterials in vitro. *Caries Research*, 36(2), 101-107.
- Bontempo, M. (2007). Pimenta e seus benefícios à saúde. *São Paulo: Alauide*.
- Cardoso, J. F. R., Evangelista, D. W., Viana, E. B., Lima, M. E. F., Soares, B. A., Barreto Junior, C. B., ... & Danelli, M. G. M. (2005). Avaliação do efeito tóxico da Piperina isolada da pimenta do reino (*Piper nigrum* L) em camundongos. *Revista Universidade Rural*, 25(1), 85-91.

- Carnevali, D. B., & de Araújo, A. P. S. (2013). Atividade Biológica da Pimenta Preta (*Piper nigrum* L.): revisão de literatura. *Uniciências*, 17(1).
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.
- da Silva Rodrigues, R., & da Silva, R. R. A História sob o Olhar da Química: As Especiarias e sua Importância na Alimentação Humana.
- Das, B. P., Chowdhury, D. N., Choudhury, B., Das, G. K., & Choudhury, T. R. (1996). Studies of some alkaloids for toxicity on the larvae of *Culex quinquefasciatus*. *Indian Journal of Environmental Health*, 38(2), 81-85.
- Dong, Y., Huihui, Z., & Li, C. (2015). Piperine inhibit inflammation, alveolar bone loss and collagen fibers breakdown in a rat periodontitis model. *Journal of periodontal research*, 50(6), 758-765.
- Freitas, A. B. D. A., Soares, D., Fiorini, J. E., Swerts, M. S. O., & de Barros, L. M. (2008). In vitro effect of restorative, cementing and lining materials on *Streptococcus mutans*.
- Moura, I. R., Rabello, T. B., & Pereira, K. F. (2013). A influência do eugenol nos procedimentos adesivos. *Revista Brasileira de Odontologia*, 70(1), 28.
- EMBRAPA. (2017). Treinamento marca início da safra de pimenta-do-reino no Pará. Brasília: EMBRAPA/SEDE
- Ferreira, W. S., Franklim, T. N., Lopes, N. D., & de Lima, M. E. F. (2012). Piperina, seus análogos e derivados: potencial como antiparasitários. *Revista Virtual de Química*, 4(3), 208-224.
- Ghoshal, S., Prasad, B. K., & Lakshmi, V. (1996). Antiamoebic activity of *Piper longum* fruits against *Entamoeba histolytica* in vitro and in vivo. *Journal of ethnopharmacology*, 50(3), 167-170.
- Guimaraes-Stabili, M. R., de Aquino, S. G., de Almeida Curylofo, F., Tasso, C. O., Rocha, F. R. G., de Medeiros, M. C., ... & Rossa, C. (2019). Systemic administration of curcumin or piperine enhances the periodontal repair: a preliminary study in rats. *Clinical Oral Investigations*, 23(8), 3297-3306.
- Harborne, J. B. (1991). The chemical basis of plant defense. *Plant defenses against mammalian herbivory*, 45-59.
- He, L. H., Purton, D. G., & Swain, M. V. (2010). A suitable base material for composite resin restorations: zinc oxide eugenol. *Journal of dentistry*, 38(4), 290-295.
- Hume, W. R. (1986). The pharmacologic and toxicological properties of zinc oxide-eugenol. *Journal of the American Dental Association* (1939), 113(5), 789-791.
- Jun, S. K., Kim, H. W., Lee, H. H., & Lee, J. H. (2018). Zirconia-incorporated zinc oxide eugenol has improved mechanical properties and cytocompatibility with human dental pulp stem cells. *Dental Materials*, 34(1), 132-142.
- Kapil, A. (1993). Piperine: a potent inhibitor of *Leishmania donovani* promastigotes in vitro. *Planta medica*, 59(05), 474-474.
- Karan, R. S., Bhargava, V. K., & Garg, S. K. (1999). Effect of trikatu, an Ayurvedic prescription, on the pharmacokinetic profile of rifampicin in rabbits. *Journal of ethnopharmacology*, 64(3), 259-264.
- Leites, A. C. B. R., Pinto, M. B., & Sousa, E. R. D. (2006). Aspectos microbiológicos da cárie dental. *Salusvita*, 25(2), 239-52.
- Meryon, S. D., Johnson, S. G., & Smith, A. J. (1988). Eugenol release and the cytotoxicity of different zinc oxide-eugenol combinations. *Journal of dentistry*, 16(2), 66-70.
- Mortazavi, M., & Mesbahi, M. (2004). Comparison of zinc oxide and eugenol, and Vitapex for root canal treatment of necrotic primary teeth. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 14(6), 417-424.
- Oliveira, N. S., & Arruda, E. (2021). Estudos In silico sobre as atividades anticancerígenas do Eugenol presente no Cravo Da Índia (*Syzygium aromaticum*). *Research, Society and Development*, 10(4), e27910414165. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14165>.
- Porto, R. C. T., Uchôa, P. Z., Peschel, L. T., Justi, B., Koslowski, L. A. D., & Nogueira, A. L. (2018). Nanopartículas de óxido de zinco sintetizadas pelo método polioli: caracterização e avaliação da atividade antibacteriana. *Matéria (Rio de Janeiro)*, 22.
- Reddy, S. V., Srinivas, P. V., Praveen, B., Kishore, K. H., Raju, B. C., Murthy, U. S., & Rao, J. M. (2004). Antibacterial constituents from the berries of *Piper nigrum*. *Phytomedicine*, 11(7-8), 697-700.
- Ribeiro, T. S. (2004). Transformações químicas no alcalóide natural piperina e avaliação da atividade tóxica sobre *Trypanosoma cruzi*. *Dissertação de Mestrado*, UFRuralRJ.
- Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. S. S. R. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta medica*, 64(04), 353-356.
- Silva, M. J. A. (2014). Lipozyme tl im como catalisador na síntese de acetato de eugenila via acetilação do óleo essencial de cravo-da-índia (*eugenia caryophyllata*) em sistema livre de solvente.
- Silva, IL, Alencar, LBB, Martins, BA, Oliveira, EN, Rodrigues Neto, SC, Sátyro, MASA, Penha, ES, Guênes, GMT, Figueiredo, CHMC, Anjos, RM, Oliveira-Filho, AA & Alves, MASG. (2020). Clinical applications of curcumin (*Curcuma longa*) in oral disorders. *Research, Society and Development*, 9(7): 1-18, e228973789.

- Simionatto, M., Rech, K. S., Gomes, M. L. S., Manfron, J., & Farago, P. V. (2021). Efeito da co-administração de curcumina e piperina nos níveis de lipídeos sanguíneos e no risco cardiovascular: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(1), e27310111682. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11682>
- Smaïl-Faugeron, V., Glenny, A. M., Courson, F., Durieux, P., Muller-Bolla, M., & Chabouis, H. F. (2018). Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- Souza, A. R. D., Mello, F. B. D., Turbino, M. L., & Youssef, M. N. (2000). Influência do eugenol na microdureza da resina composta utilizando sistemas adesivos atuais. *Pesquisa Odontológica Brasileira*, 14, 237-242.
- Tai, K. W., Huang, F. M., Huang, M. S., & Chang, Y. C. (2002). Assessment of the genotoxicity of resin and zinc-oxide eugenol-based root canal sealers using an in vitro mammalian test system. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials*, 59(1), 73-77.
- TECNOLÓGICA, E. E. I. (2004). Manual Segurança e Qualidade para a Cultura da Pimenta-do-Reino. *Brasília: EMBRAPA/SEDE*.
- Thoroski, J., Blank, G., & Biliaderis, C. (1989). Eugenol induced inhibition of extracellular enzyme production by *Bacillus subtilis*. *Journal of Food Protection*, 52(6), 399-403.
- Trowbridge, H., Edwall, L., & Panopoulos, P. (1982). Effect of zinc oxide-eugenol and calcium hydroxide on intradental nerve activity. *Journal of endodontics*, 8(9), 403-406.
- Vágula, M. P., Pedot, M. M., de Sousa Gomide, M. R. F., Aleixo, R. Q., & Borré, M. A. M. (2010). Avaliação da ação antimicrobiana dos materiais seladores temporários utilizados pelos cirurgiões dentistas de Ouro Preto do Oeste-RO. *Revista Saber Científico*, 1(1), 21-30.
- Vanden Berghe, D. A. (1991). Screening methods for antibacterial and antiviral agents from higher plants. *Methods in plant biochemistry*, 47-69.
- Zarai, Z., Boujelbene, E., Salem, N. B., Gargouri, Y., & Sayari, A. (2013). Antioxidant and antimicrobial activities of various solvent extracts, piperine and piperic acid from *Piper nigrum*. *Lwt-Food science and technology*, 50(2), 634-641.