



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



LABORATÓRIO DE QUÍMICA DE
MICROORGANISMOS

ÊNÍ SOUZA CARVALHO

**ESTUDO QUÍMICO E BIOLÓGICO DE ÓLEOS ESSENCIAIS
EXTRAÍDOS DE TRÊS ESPÉCIMES AMAZÔNICOS DA FAMÍLIA
PIPERACEAE**

Salvador

2023

ÊNÍ SOUZA CARVALHO

**ESTUDO QUÍMICO E BIOLÓGICO DE ÓLEOS ESSENCIAIS
EXTRAÍDOS DE TRÊS ESPÉCIMES AMAZÔNICOS DA FAMÍLIA
PIPERACEAE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Eliane de Oliveira Silva

Salvador
2023



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



TERMO DE APROVAÇÃO

ÊNI DE SOUZA CARVALHO

" Estudo químico e biológico de óleos essenciais extraídos de três espécimes amazônicos da família Piperaceae"

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
gov.br ELIANE DE OLIVEIRA SILVA
Data: 19/10/2023 13:52:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Eliane de Oliveira Silva _____
Doutorado em Ciências, Faculdade de Ciências Farmacêuticas Ribeirão Preto (USP)
Universidade Federal da Bahia

Documento assinado digitalmente
gov.br CALINE GOMES FERRAZ
Data: 10/10/2023 16:25:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Caline Gomes Ferraz _____
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Federal da Bahia

Prof^a. Dr^a. Izabel Almeida Alves



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS)
Universidade Federal da Bahia

Salvador, 04 de outubro de 2023.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

C331 Carvalho, Êni de Souza

Estudo químico e biológico de óleos essenciais extraídos de
três espécimes amazônicos da família piperaceae/ Êni de Souza
Carvalho. – Salvador, 2023.

68 f.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Eliane de Oliveira Silva

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.
Instituto de Química, 2023.

1. Piperaceae. 2. Óleos Essenciais. 3. Química I. Silva,
Eliane de Oliveira. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 547.9

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, ao meu bom Deus pelo dom da vida, pelo infinito amor e cuidado comigo durante toda minha jornada.

Ao meu esposo, Cristóvão, e minha amada filha, Maria Flor por serem meu apoio e fonte de energia durante toda essa jornada.

Ao meu pai, Etanivaldo, por ter feito do meu sonho o seu sonho, por ter enfrentado todos os perigos das estradas para que eu tivesse sempre a melhor educação.

À minha querida mãe, Maria, por todo carinho e cuidado, por ser meu exemplo de mulher guerreira e batalhadora.

Aos meus irmãos, Manuela, Ralphe e Etaniele, pela companhia e força que sempre me deram.

À minha orientadora, Dra. Eliane Oliveira, pelo imenso apoio e disponibilidade em me ensinar e incentivar neste grande desafio acadêmico, além da sua imensa dedicação no ensino em formar grandes profissionais.

Aos meus amigos em especial, Victor e Eliete, que se tornaram a minha família e sempre foram grandes incentivadores e refúgio.

A Cleide que se dedicou e cuidou de Flor como sua filha por muitas vezes para que eu conseguisse concluir este trabalho.

A todos os meus colegas do mestrado, em especial a João, Jaqueline e Maria que compartilharam comigo grandes aprendizados e me ajudaram nos momentos de dificuldades.

A toda minha família, pela confiança, amor e apoio.

E finalmente, a todos os meus mestres professores, desde o infantil ao mestrado, que com toda dificuldade do ensino público no Brasil, me fizeram chegar até aqui.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Deus, à minha família e a todos colegas cientistas.

“O sonho é que leva a gente para a frente. Se a gente for seguir a razão, fica aquietado, acomodado.”

(Ariano Suassuna)

RESUMO

A atual tendência de uso de aditivos naturais nas indústrias alimentícias, cosméticas e de medicamentos tem motivado a substituição de compostos sintéticos por naturais. Os óleos essenciais (OEs) de plantas medicinais são uma fonte bem conhecida de compostos químicos que exibem várias atividades biológicas interessantes, incluindo ação antimicrobiana. Neste estudo, investigamos a atividade antibacteriana de OEs extraídos de três espécimes da família Piperaceae coletados na região amazônica brasileira contra um painel representativo de bactérias cariogênicas. A concentração inibitória mínima (CIM) dos OEs extraídos de *Peperomia pellucida* (PP-OE), *Piper marginatum* (PM-OE) e *Piper callosum* (PC-OE) contra *Streptococcus mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. sobrinus*, *Enterococcus faecalis* e *Lactobacillus casei* foi determinado pelo método de microdiluição em microplacas. PM-OE, PC-OE e PP-OE apresentaram atividade antibacteriana contra todas as bactérias cariogênicas testadas. PM-OE apresentou a melhor atividade inibitória, com valores de CIM variando de 50 a 500 µg/mL. Os menores valores de CIM foram obtidos para PM-OE contra *S. mitis* (CIM = 75 µg/mL), *Lactobacillus casei* (CIM = 50 µg/mL) e *S. mutans* (CIM = 50 µg/mL). A análise em cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM) permitiu a identificação da composição química de todos os OEs. Os principais constituintes de PM-OE, PC-OE e PP-OE foram 3,4-(metilenodióxi)propiofenona, α-pineno e dilapiol, respectivamente. Por fim, foram destacados os compostos que foram detectados exclusivamente em PM-OE. Nossos resultados sugerem que o PM-OE tem potencial para ser usado em produtos para tratamento de cárie dentária e doenças periodontais.

Palavras-chave: atividade antibacteriana; patógenos orais; *Piper callosum*; *Piper marginatum*; *Peperomia pellucida*.

ABSTRACT

The current trend toward using natural food additives, cosmetics, and medicines has motivated industries to substitute synthetic compounds for natural products. Essential oils (EOs) from medicinal plants are a well-known source of chemical compounds that display several interesting biological activities, including antimicrobial action. In this study, we have investigated the antibacterial activity of EOs extracted from three Piperaceae species collected in the Brazilian Amazon region against a representative panel of cariogenic bacteria. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the essential oils extracted from *Peperomia pellucida* (PP-EO), *Piper marginatum* (PM-EO), and *Piper callosum* (PC-EO) against *Streptococcus mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. sobrinus*, *Enterococcus faecalis*, and *Lactobacillus casei* was determined by the microplate microdilution method. PM-EO, PC-EO, and PP-EO displayed antibacterial activity against all the tested cariogenic bacteria. PM-EO displayed the best inhibitory activity, with MIC values ranging from 50 to 500 µg/mL. The lowest MIC values were obtained for PM-EO against *S. mitis* (MIC = 75 µg/mL), *Lactobacillus casei* (MIC = 50 µg/mL), and *S. mutans* (MIC = 50 µg/mL). Gas chromatography hyphenated to mass spectrometry (GC-MS) analysis allowed the chemical composition of all the EOs to be identified. The main constituents of PM-EO, PC-EO, and PP-EO were 3,4-(methylenedioxy)propiophenone, α -pinene, and dillapiole, respectively. Finally, the compounds that were exclusively detected in PM-EO are highlighted. Our results suggest that PM-EO should be used in products for treating dental caries and periodontal diseases.

Keywords: antibacterial activity; oral pathogens; *Piper callosum*; *Piper marginatum*; *Peperomia pellucida*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores que influenciam o metabolismo secundário vegetal	11
Figura 2 - Esquema simplificado da formação dos fenilpropanoides	13
Figura 3 - Dados de exportações e importações de OEs do Brasil entre 2011 e 2022	14
Figura 4 - Principais países exportadores de OEs no mundo.....	15
Figura 5 - Principais países importadores de OEs no mundo.....	15
Figura 6 - Principais exportadores em toneladas de OEs.....	16
Figura 7 - Mapa com distribuição pantropical de espécies da família Piperaceae	34
Figura 8 - <i>Peperomia Pellucida</i>	35
Figura 9 - <i>Piper marginatum</i>	37
Figura 10 - <i>Piper callosum</i>	38

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Principais terpenos constituintes de alguns OEs.	12
Tabela 2 - Classificação da atividade antimicrobiana dos OEs e compostos puros baseados nos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM)	17
Tabela 3 - Visão geral dos resultados mais promissores para a atividade antibacteriana de OEs contra bactérias cariogênicas relatados entre 2011 e 2021	19
Tabela 4 - Compostos químicos detectados nos OEs extraídos de <i>Piper callosum</i> (PC-OE), <i>Piper marginatum</i> (PM-OE) e <i>Peperomia pellucida</i> (PP-OE), determinados por CG-EM.	43
Tabela 5 - Atividade antibacteriana in vitro (CIM; µg/mL) dos óleos essenciais extraídos de <i>Piper marginatum</i> (PM-OE), <i>Piper callosum</i> (PC-OE) e <i>Peperomia pellucida</i> (PP-OE) contra bactérias cariogênicas.	46

LISTA DE ABREVIações

ABD	Ágar Batata Dextrose
CG	Cromatografia Gasosa
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CIMB	Concentração Inibitória Mínima de Biofilme
CI50	Metade da Capacidade de Concentração Inibitória Máxima
Conv.	Conversão
DMSO	Dimetilsulfóxido
IFB	Inibição da Formação do Biofilme
MCB	Mínima Concentração Bactericida
MEM	Medição do extravasamento de materiais citoplasmáticos
MVMC	Medição de Vazamento do Material Citoplasmático
OE	Óleo essencial
PP-OE	Óleo essencial de <i>Peperomia pellucida</i>
PM-OE	Óleo essencial de <i>Piper marginatum</i>
PC-OE	Óleo essencial de <i>Piper callosum</i>
TE	Tempo de Eliminação
UFC	Unidades Formadoras de Colônias

Sumário

RESUMO	1
ABSTRACT	2
ÍNDICE DE FIGURAS	3
ÍNDICE DE TABELAS	4
LISTA DE ABREVIACÕES	5
1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	9
2.1 GERAL.....	9
2.2 ESPECÍFICOS	9
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
3.1 ÓLEOS ESSENCIAIS: COMPOSIÇÃO QUÍMICA – TERPENOS E FENILPROPENOS.....	10
3.1.1 Terpenos	11
3.1.2 Fenilpropanoides	12
3.2 O MERCADO MUNDIAL DE OE	13
3.3 ATIVIDADES BIOLÓGICAS APRESENTADAS PELOS OES	16
3.4 FAMÍLIA PIPERACEAE	34
3.3.1 <i>Peperomia pellucida</i>	35
3.3.2 <i>Piper marginatum</i>	36
3.3.3 <i>Piper callosum</i>	37
4. METODOLOGIA	38
4.1 MATERIAL VEGETAL.....	38
4.2 EXTRAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL	39
4.3 IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS DOS OES.....	39
4.4 CEPAS BACTERIANAS E ENSAIOS ANTIMICROBIANOS.....	40
4.5 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE RETENÇÃO.....	41
5. RESULTADOS	42
6. DISCUSSÃO	46
7. CONCLUSÕES	50
8. REFERÊNCIAS	50

1. INTRODUÇÃO

O surgimento de novas doenças, bem como o desenvolvimento de resistência por certos micro-organismos aos fármacos atualmente disponíveis, têm direcionado os estudos químicos para a busca de novas substâncias com atividade biológica. Nesse contexto, o reconhecimento e comprovação dos metabólitos secundários como agentes de defesa vêm estimulando estudos da química de produtos naturais, que destacam-se pela busca de substâncias com promissoras atividades biológicas e que possam ser futuros precursores para o desenvolvimento de novos fármacos.

A importância dos produtos naturais para o alívio de sintomas ou para o tratamento de uma ampla gama de doenças tem sido documentado extensivamente há séculos. Esses compostos e seus derivados semissintéticos apresentaram-se como fonte de muitos produtos farmacêuticos importantes nos últimos 80 anos [1]. A influência marcante de estudos no campo dos produtos naturais para o desenvolvimento de novos fármacos é evidenciada ao considerar que, dentre os novos fármacos aprovados entre os anos 1981 e 2014, apenas 27% são de origem puramente sintética, sendo, os demais, obtidos de fontes naturais ou cuja síntese é baseada em produtos obtidos de fonte natural [2].

As plantas são tradicionalmente estudadas para a obtenção de produtos naturais que possam ser utilizados no tratamento de uma grande variedade de doenças. Há, relatos, que datam de cerca de 2.600 a.C na Mesopotâmia [3] e 2.900 a.C na medicina Egípcia [4], da utilização de produtos naturais na forma bruta como extratos e óleos. No entanto, o progresso científico no último século tem permitido o isolamento, elucidação estrutural e identificação de princípios ativos desses extratos e uma série de produtos naturais biologicamente ativos estão agora disponíveis na forma pura. Exemplos significativos de tais substâncias incluem morfina, quinina, reserpina, cocaína e efedrina.

A atual tendência na direção de produtos minimamente processados tem encorajado o desenvolvimento de aditivos naturais alternativos que podem performar o mesmo funcionamento que os aditivos sintéticos. Neste cenário, os óleos essenciais (OE) extraídos de plantas medicinais têm sido avaliados para sua aplicação segura e ecológica na indústria farmacêutica, cosmética e

alimentícia [5]. OEs são misturas de compostos voláteis produzidos pelo metabolismo especializado das plantas para desempenhar funções de sobrevivência [6]. Propriedades biológicas interessantes, como atividades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas têm sido atribuídas à complexa constituição química dos OEs [7]. Terpenoides, especialmente monoterpenos e sesquiterpenos, são os principais constituintes químicos dos OEs e tem comprovado desempenhar um papel fundamental na inibição patógenos [8]. Especificamente, os monoterpenoides afetam a multiplicação e o desenvolvimento de microrganismos, interferindo em seus processos fisiológicos e bioquímicos [9].

Bactérias orais pertencente ao gênero *Streptococcus* podem produzir moléculas adesivas que lhes permitem colonizar diferentes tecidos na boca através da formação de biofilme [10]. As mesmas bactérias podem fermentar carboidratos, gerando ácidos como subprodutos, que culminam na desmineralização do dente e cavitação (cárie dentária) [11]. *Streptococcus mutans* é um dos principais agentes causadores da cárie dentária - coloniza a superfície do dente e metaboliza diferentes tipos de carboidratos, usando-os para formar biofilmes sobre a superfície do dente sob condições de baixo pH [12].

A clorexidina é o agente químico anti-cariogênico padrão ouro porque exerce efeito bacteriostático e bactericida contra vários microrganismos orais [13]. No entanto, os biocidas orais sintéticos, incluindo clorexidina, estão caindo em desuso devido aos efeitos adversos associados ao uso frequente e à preocupação com o surgimento de resistência microbiana [14]. De fato, OEs são antimicrobianos eficazes que podem ser empregados como uma alternativa para produtos anti-cariogênicos tradicionais, especialmente para uso a longo prazo.

Piperaceae, uma grande família de angiospermas, é composta por cerca de 3700 espécies, sendo *Piper* e *Peperomia* os gêneros mais representativos. Na medicina popular, as espécies de *Piper* e *Peperomia* são usadas para tratar muitas doenças, tendo sido relatados numerosos bioensaios com óleos essenciais, extratos, frações e compostos puros obtidos dessas plantas [15,16]. A análise química de OEs extraídos de plantas Piperaceae tem revelado a presença de monoterpenos, sesquiterpenos e arilpropanoides [17] que possuem interessantes propriedades biológicas. Espécies *Piper*, também conhecidas

como “pimenta”, tem aplicação conhecida na gastronomia, e seus metabólitos secundários tem uma ampla gama de efeitos na saúde humana [18]. De particular interesse é o potencial antimicrobiano do gênero *Piper*, que tem sido útil no tratamento da periodontite crônica [19,20].

O presente estudo foi publicado em 2022 na revista científica *Pharmaceuticals* (MDPI): Carvalho, Ê.S.; Ayres, V.F.S.; Oliveira, M.R.; Corrêa, G.M.; Takeara, R.; Guimarães, A.C.; Santiago, M.B.; Oliveira, T.A.S.; Martins, C.H.G.; Crotti, A.E.M.; Silva, E. O. Anticariogenic Activity of Three Essential Oils from Brazilian Piperaceae. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 972. <https://doi.org/10.3390/ph15080972>.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Este estudo teve como objetivo avaliar e comparar as atividades antimicrobianas dos OEs extraídos de folhas frescas de três espécies brasileiras de Piperaceae (*Piper marginatum*, *Piper callosum* e *Peperomia pellucida*) contra um painel representativo de bactérias cariogênicas. A composição química de cada OE foi determinada por análise em CG-EM.

2.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar quimicamente os óleos essenciais extraídos das folhas de *Peperomia pellucida*, *Piper marginatum* e *Piper callosum* por análise em Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM);
- Comparar a composição química dos óleos essenciais dos três espécimes em estudo;
- Avaliar a atividade antimicrobiana frente a bactérias patogênicas orais dos óleos essenciais utilizando a técnica de microdiluição em caldo;
- Correlacionar os componentes químicos majoritários de cada óleo essencial com a atividade biológica observada.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

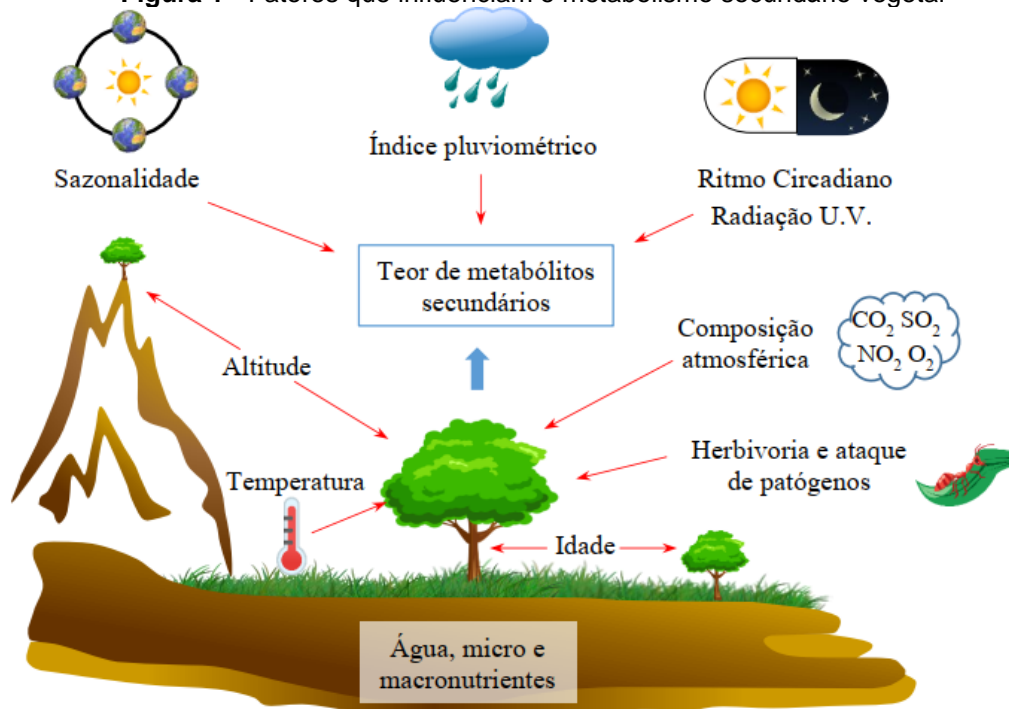
3.1 ÓLEOS ESSENCIAIS: COMPOSIÇÃO QUÍMICA – TERPENOS E FENILPROPENOS

Historicamente as plantas, e por consequência seus OEs, são utilizadas para dar sabor a alimentos, bebidas, ou ainda para disfarçar odores. Há muito tempo também são utilizados no combate a doenças, como cosméticos, e pesticidas, funções que tornaram os OEs agentes capazes de influenciar o bem-estar humano e até de animais, ratificando assim a existência de uma antiga tradição sociocultural e socioeconômica na utilização dos OEs [21].

Para produção de substâncias como os OEs e para sua própria sobrevivência, as plantas realizam dois metabolismos: o primário e o secundário. O primeiro tem a função de formar os macronutrientes do organismo (proteínas, carboidratos e lipídios), ácidos nucleicos e outros compostos importantes [22]. O metabolismo secundário ocorre nas plantas e em alguns outros seres vivos através da biossíntese de substâncias específicas das reações de tal metabolismo. Fato relevante para este metabolismo é que ele sofre a influência que fatores externos, tais como temperatura, sazonalidade, irradiação, altitude, entre outros, exercem sobre às plantas. Esses fatores são capazes de alterar a quantidade e qualidade dos metabólitos secundários formados, o que afetará processos bioquímicos, fisiológicos, ecológicos e reprodutivos [23]. A Figura 1 ilustra a influência de fatores externos no metabolismo secundário.

Os óleos essenciais (OEs) são misturas complexas de compostos hidrofóbicos voláteis obtidos de diferentes partes das plantas, principalmente folhas e flores, a partir do metabolismo secundário que essas realizam, geralmente com forte odor. Os óleos essenciais são principalmente ricos em terpenos (monoterpenos, sesquiterpenos) e fenilpropanoides, apresentando também ésteres, aldeídos, fenóis, éteres e peróxidos [24]. No entanto, a composição química dos OEs pode variar com a localização geográfica, condições climáticas, época de coleta ou variações entre indivíduos da mesma espécie (ou seja, quimiotipos). Essas variações também podem afetar a toxicidade e os efeitos biológicos dos OEs [25].

Figura 1 - Fatores que influenciam o metabolismo secundário vegetal



Fonte: Nogueira, 2019

3.1.1 Terpenos

Os terpenos podem ser caracterizados como hidrocarbonetos insaturados [27]. Caso a estrutura do terpeno apresente oxigênio, ele passará então a se chamar terpenoide. Tanto os terpenos quanto os terpenoides possuem em suas estruturas blocos de cinco carbonos denominados isopreno (C_5H_8) que se ligam entre si, geralmente, pela ordem cabeça-cauda de acordo a “regra do isopreno” [28]. Porém, existem terpenos como o β -caroteno que apresentam a ordem cauda-cauda, sendo assim chamados de terpenos irregulares.

A depender das rotas metabólicas, via do mevalonato ou via do 1-desoxilulose 5-fosfato DXP, diferentes terpenos podem ser produzidos, tais como os monoterpenos (10 átomos de carbono), sesquiterpenos (15 átomos de carbono), diterpenos (20 átomos de carbono), sesterpenos (25 átomos de carbonos), triterpenos (30 átomos de carbonos), tetraterpenos (40 átomos de carbonos) e polisoprenoides [26]. A Tabela 1, traz os principais terpenos constituintes de alguns OEs.

Uma característica importante dos monoterpenos e sesquiterpenos, de menor massa molecular, é a volatilidade acentuada em relação às

moléculas de tamanhos maiores aos sesquiterpenos. Tal característica é relevante para o aroma dos produtos naturais [29].

Tabela 1 - Principais terpenos constituintes de alguns OEs.

Óleo essencial	Principais constituintes
Bergamota	Ésteres de álcoois monoterpênicos (linalil acetato, neril acetato, geranil acetato); monoterpênicos (limoneno, β -pineno, γ -terpineno); monoterpênicos (linalol, geraniol, geranial, neral).
Casca de laranja	Monoterpenos (limoneno, mircenos); sesquiterpenos (β -sinensal, α -sinensal), sesquiterpeno (valenceno); monoterpênicos (decanal, linalol, neral, geranial, citronelal), outros compostos (octanal).
Copaíba	Sesquiterpeno: β -cariofileno.
Cravo	Sesquiterpenos (α -humuleno, cariofileno); compostos fenólicos (eugenol, eugenil acetato).
Gengibre	Sesquiterpenos (zingibereno, AR-curcumeno, β -sesquifelandreno, bisaboleno); monoterpênicos (canfeno, β -felandreno), monoterpênicos (1,8-cineol)
Hortelã pimenta	Monoterpênicos (isomentona, (-)-mentol, (-)-mentona, 1,8-cineol, mentofurano); monoterpênicos (limoneno), álcoois (octan-3-ol, oct-1-en-3-ol).
Limão	Monoterpenos (limoneno, β -pineno, γ -terpineno); monoterpênicos (geranial, neral, citronelal, linalol); outros compostos (neril acetato, geranil acetato, nonanal).
Pimenta	Monoterpênicos (sabineno).
Toranja	Monoterpenos (limoneno, mircenos), monoterpênicos (decanal, linalol, citronelol, neral, geranial); sesquiterpeno (nootkatona, β -sinensal); outro composto (octanal).

Fonte: Adaptado de Nogueira, 2019

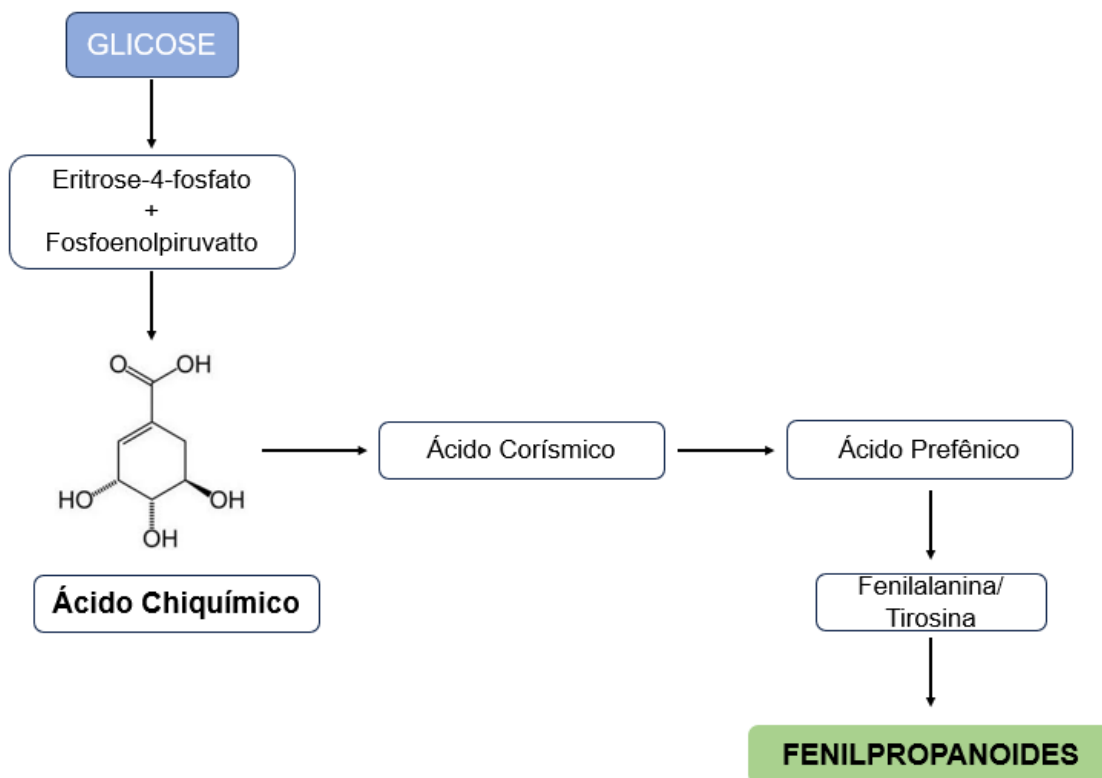
3.1.2 Fenilpropanoides

Os fenilpropanoides são caracterizados por uma estrutura básica formada por um anel benzênico mais uma cadeia carbônica lateral, e ainda pode conter substituintes como oxigênio ligado a tal estrutura [30]. Possuem relevante atividade anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, cicatrizante e antibiótica [31].

São derivados da glicose a partir da via do ácido chiquímico que é formado após passar por uma série de desidratações e reduções no metabolismo da glicose. Ao ser sintetizado o ácido chiquímico pode ser convertido em ácido

corísmico que ao sofrer rearranjo intramolecular origina o ácido prefênico que por sua vez irá gerar os aminoácidos fenilalanina e tirosina, que são agentes iniciadores dos fenilpropanoides, Figura 2 [26].

Figura 2 - Esquema simplificado da formação dos fenilpropanoides



Fonte: adaptado de Simões, 2003

3.2 O MERCADO MUNDIAL DE OE

A produção de OE no Brasil tem crescido ao longo dos anos, fazendo com que se torne um país cada vez mais importante no mercado de óleo essencial do mundo. Existem algumas ferramentas de pesquisas que permitem a obtenção, de forma gratuita, dos dados de importação e exportação de produção de OE no mundo.

As bases de dados *Comex Stat*, brasileira, COMTRADE, ITC Trade Map mundiais, permitem o levantamento dos dados de exportação e importação de vários tipos de produtos, dentre eles os óleos essenciais. A primeira refere-se à um portal de acesso gratuito às informações do comércio exterior no Brasil,

permitindo a verificação detalhada das importações e exportações, porém atualmente com os dados indisponíveis [33].

A ITC Trade Map mostra estatísticas do comércio mundial para o desenvolvimento internacional das empresas. Através de gráficos, tabelas e mapas ela fornece indicadores de desempenho de exportação, de demanda do mercado, e ainda um acervo de empresas exportadoras e importadoras de uma gama de serviços e produtos [34].

A COMTRADE (United Nations Commodity Trade Statistics Database) possui dados de importação e exportação internacional anual e mensal, detalhados de mais de 170 países, incluindo o Brasil [35]. De acordo com os dados recolhidos para o Brasil na base COMTRADE, Figura 3, podemos perceber um crescimento nas exportações de óleos essenciais nos últimos 4 anos com um valor de, aproximadamente, 990 milhões de dólares em 2022.

Figura 3 - Dados de exportações e importações de OEs do Brasil entre 2011 e 2022



Fonte: COMTRADE, 2023

No mundo, os principais países envolvidos no comércio de OEs são Índia, China, Estados Unidos, França e Brasil quando se trata de valores em dólar americano, US\$. Na Figura 4 é possível verificar que a França nos últimos 5 anos tem sido a maior exportadora em termos de valores, seguida dos Estados Unidos, que porém, em 2022 teve um valor de importação maior que o valor de exportação para o mesmo ano, como mostra a Figura 5, na qual verifica-se que o maior importador de OE em termos de valores entre 2019 e 2022 foi a China.

Figura 4 - Principais países exportadores de OEs no mundo

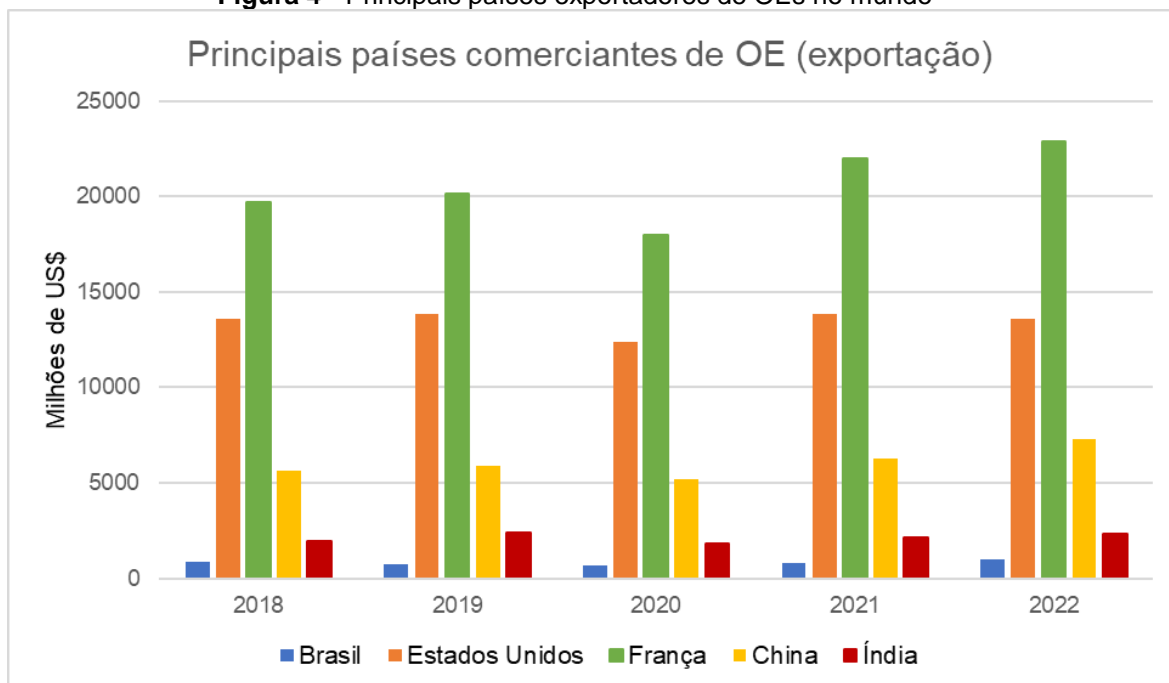
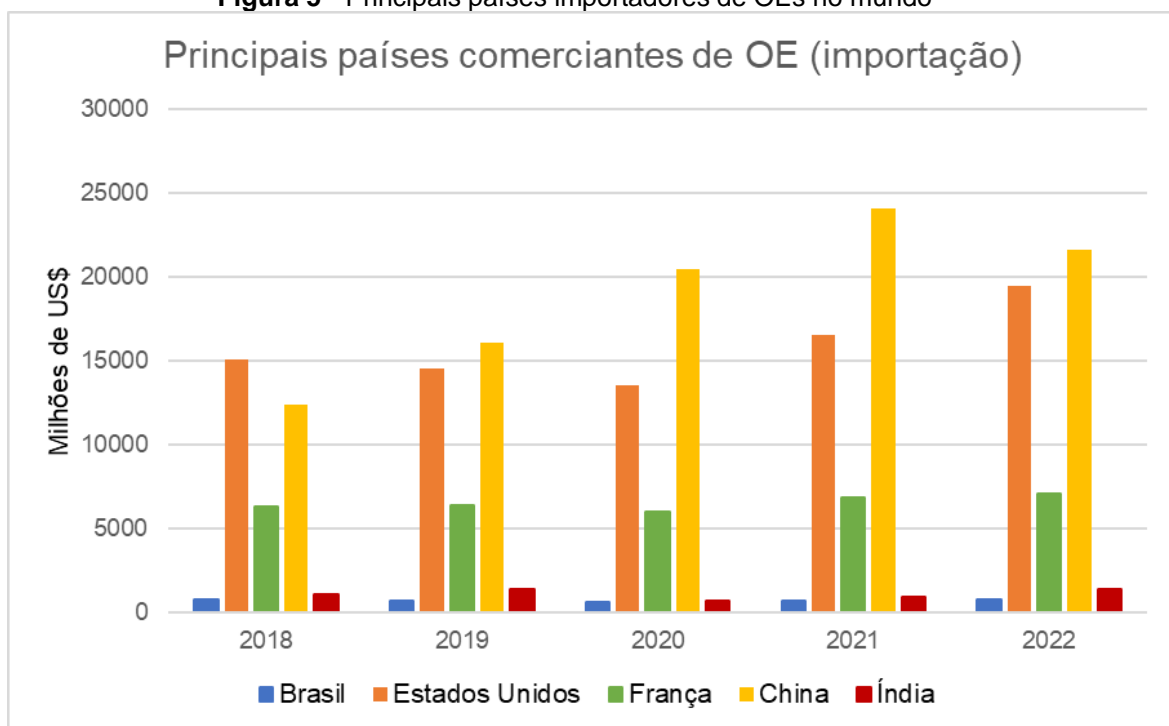


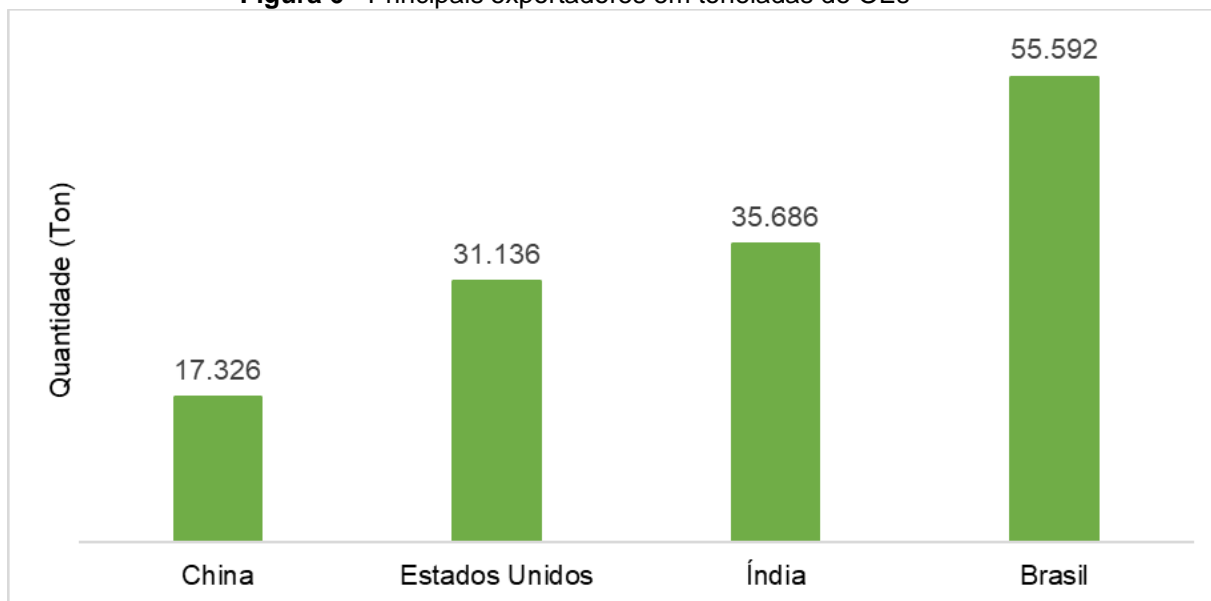
Figura 5 - Principais países importadores de OEs no mundo



Ao se tratar de quantidades de OEs produzidos, os países que se destacam são Brasil, em 1º lugar, e a Índia, em 2º, com as maiores quantidades

em toneladas de OE exportados. Isso se dá em função da crescente produção brasileira de OE de laranja (*Citrus sinensis*) e lima destilada (*Citrus aurantifolia*) [34].

Figura 6 - Principais exportadores em toneladas de OEs



Fonte: ITC Trade Map, 2023

3.3 ATIVIDADES BIOLÓGICAS APRESENTADAS PELOS OES

Enxaguantes bucais à base de óleos essenciais têm sido usados para prevenir doenças dentárias e periodontais desde o século XIX [36]. Van Leeuwen e colaboradores demonstraram que os enxaguantes bucais à base de óleos essenciais são tão eficientes quanto a clorexidina (CHD), o padrão ouro no controle da placa dentária, para atuação a longo prazo da inflamação gengival, com a vantagem de que o primeiro não causa manchas ou cálculos [36]. Além disso, os enxaguantes bucais à base de óleos essenciais são “naturais” e não provocam resistência bacteriana visto que são misturas de compostos. Neste cenário, mais na última década, vários estudos sobre o efeito da atividade antibacteriana dos OEs contra doenças cariogênicas e bactérias periodontais foram realizadas por diferentes métodos [37]. Os métodos de microdiluição são os mais frequentemente utilizados para avaliar a atividade antimicrobiana de OEs e compostos puros destes contra patógenos orais. Vantagens dos métodos de microdiluição em comparação com outros métodos incluem reprodutibilidade

e economia de reagentes e espaço devido à miniaturização do teste [37]. Além disso, os métodos de microdiluição permitem o bioensaio ser realizado de forma padronizada, permitindo a relevância clínica dos resultados a serem avaliados [37,38].

Os resultados dos métodos de microdiluição são interpretados em termos de Concentração Inibitória Mínima (CIM). CIM é a concentração mais baixa do agente antimicrobiano (por exemplo, um OE, um extrato ou um produto puro ou composto) que inibe completamente o crescimento do organismo. Quão promissora é a atividade de OE, extratos e compostos puros é vista com base em seus valores de CIM que há muito é discutido. Com base nas classificações relatadas na literatura [39–40] e de nossas experiências de grupo de pesquisa, na Tabela 2 propomos uma classificação baseada em CIM para a atividade antibacteriana de OE, extratos e compostos químicos puros. Quando o potencial de ação antibacteriana de um OE é avaliado, a determinação da CIM é geralmente o primeiro teste a ser realizado por ser considerado a melhor opção para rastrear possíveis substâncias ativas [41]. No entanto, bactérias cariogênicas e patógenos periodonto têm propriedades que lhes permitem formar biofilmes, conferindo-lhes resistência [42]. Isto levou alguns autores a avaliar o efeito dos OEs na inibição da formação do biofilme (IFB) [43–44]. Além do CIM e do IFB, outros testes microbiológicos podem ser usados para investigar o potencial antibacteriano dos OEs, como mínima concentração bactericida (MCB) [44–45], concentração inibitória mínima de biofilme (CIMB), [46] tempo de eliminação (TE), [44,47,45] medição de vazamento do material citoplasmático (MVMC), [43,44,47] determinação de unidades formadoras de colônias (UFC), [48,49] e metade da capacidade de concentração inibitória máxima (CI50) [50].

Tabela 2 - Classificação da atividade antimicrobiana dos OEs e compostos puros baseados nos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Atividade	Mínima Inibitória (µg/mL)	Concentração Composto Puro (µM)
Muito forte	≤100	≤100
Forte	101 – 500	101 – 500
Moderada	501 – 1500	501 – 1500
Fraca	1501 – 2000	1501 – 2000
Inativa	>2000	>2000

As bactérias Gram-negativas *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Actinomyces naeslundii*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Tannerella forsythia* pertencem ao grupo de bactérias da cavidade bucal com potencial patogênico. *A. actinomycetemcomitans* e *A. naeslundii* são patógenos importantes na etiologia da periodontite crônica [51] enquanto *P. gingivalis*, *P. intermedia* e *T. forsythia* constituem o “complexo vermelho”, que está altamente associado a problemas de destruição periodontais. Os OE obtidos de folhas de *Eucalyptus globulus* [52] e *Lippia alba* [53] apresentaram atividade muito forte contra *A. actinomycetemcomitans*, com valores de CIM de 9,13 e 3,2 µg/L, respectivamente. Uma forte atividade contra *A. actinomycetemcomitans* também foi relatado para o OE de *Cassia bakeriana* (CIM=125 µg/mL) [54]. Os OEs de *Eugenia uniflora*, *Plinia cauliflora*, *Syzygium cumini* são fortemente ativos contra *Actinomyces naeslundii*, com valores de CIM de 400 µg/mL (Tabela 3) [55].

Tabela 3 - Visão geral dos resultados mais promissores para a atividade antibacteriana de OEs contra bactérias cariogênicas relatados entre 2011 e 2021

Espécies	Principais compostos no OE	Atividade antibacteriana	Ref.
produtoras Família (país)^a [parte da planta]			
<i>Artemisia absinthium</i> L., Asteraceae (Brasil) [folhas frescas]	Cânfora (19,0%), <i>E</i> -cariofileno (9,3%), eucaliptol (6,8%), germacreno D (6,7%), α-cadinol (6,5%)	<i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456 (CIM=62,5 µg/mL), <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (CIM=250 µg/mL)	56
<i>Cassia bakeriana</i> Craib., Fabaceae (Brasil) [folhas frescas e cascas]	Folhas frescas: (<i>Z</i>)-hex-3-en-1-ol (34,9%), hex-2-enal (10,5%), acetato de hex-3-en-1-il (8,6%), heptacosano (8,3%), ácido (<i>E</i>)-hexadecanóico (5,9%) Casca: ácido hexadecanóico (34,8%), nonal (14,4%), (<i>Z</i>)-hex-3-en-1-ol (6,7%), (<i>Z</i>)-dec-2-enal (6,2%), ácido nanoico (5,8%)	<i>Actinomyces naeslundii</i> ATCC 19039 (CIM=62,5 ^{ff} e 125 ^c µg/mL) <i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i> ATCC 43717 (CIM=125 µg/mL) ^{f,c} <i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586 (CIM=1000 µg/mL) ^{f,c} <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 48417 (CIM=125 µg/mL) ^{f,c} <i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10556 (CIM=125 µg/mL) ^{f,c} <i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456 (CIM=62,5 µg/mL) ^{f,c} <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (CIM=62.5 µg/mL) ^{f,c}	54

<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl., Lauraceae (Coréia do Sul) [casca]	Cinamaldeído (56,3%), acetato de cinamila (7,1%), β-felandreno (6,3%)	<i>Streptococcus mutans</i> KCOM 1054 (CIM=0,2 µg/mL), <i>Streptococcus sobrinus</i> KCOM 1061(CIM=0,1 µg/mL)	57
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Lukman, Lauraceae (Iran) [planta inteira]	Cinamaldeído (77,2%), α-copaeno (8,5%)	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212 (CIM=10 µg/mL; MCB=100 µg/mL)	57
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Lukman,Lauraceae (USA) [casca]	Cinamaldeído (57,9%), eugenol (19,2%), linalol (4,6), β-cariofileno (4,5%)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33177 (OE CIM=6,25 µg/mL; cinamaldeído CIM=2,5µg/mL); IFB: OE e cinamaldeído a 1 × CIM prejudicaram a integridade da membrana de P.gingivalis, aumentando a permeabilidade celular; MEM: OE e cinamaldeído em níveis sub-CIM inibiram a formação de biofilme de P.gingivalis em 74,5% e 67,3% separadamente.	57
<i>Citrus aurantifolia</i> Swingle, Rutaceae (Brazil)	Folhas: Limoneno (77,5%), mirceno (4,4%), linalol (3,5%)	<i>Streptococcus salivarius</i> ATCC 25975 (CIM=200 µg/mL) ^{f,cf} , <i>Streptococcus sobrinus</i> ATCC 33478 (CIM=100 ^f e 200 ^{cf} µg/mL), <i>Streptococcus mutans</i> ATCC	58

[folhas e cascas de frutas]	Cascas de frutas: limoneno (32,7%), linalol (20,1%), citronelal (14,5%), citronelol (14,2%)	25175 (CIM=20µg/mL) ^{f,cf} , <i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456 (CIM=200 ^f e 100 ^{cf} µg/mL), <i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10556 (CIM=100µg/mL) ^{f,cf} <i>Lactobacillus paracasei</i> ATCC 11578 (CIM=31,25 µg/mL) ^{f,cf}	
<i>Cuminum cyminum</i> L., Apiaceae (Iran) [sementes]	Cuminaldeído (23,2%), γ-terpineno (20,5%), α-terpinen-7-al (17,3), γ-terpinen-7-al (13,3%), β-pineno (12,5%)	<i>Enterococcus faecalis</i> (CIM=185,91 µg/mL; MCB=175,0 µg/mL; CIMB=1,79 µg/mL)	46
<i>Curcuma longa</i> L., Zingiberaceae (Coréia do Norte) [raízes]	α-turmerona (35,6%), germacrona (19,0%), α-zingibereno (8,7%), trans-β-elemenona (5,6%), curlone (5,4%), β-sesquifelandreno (4,7%)	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (500–4000 µg/mL)	59
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf, Poaceae (Colombia) [planta inteira]	Geranial (31,3%), neral (26,7%), mirceno (15,6%)	Biofilmes de erradicação de EO de 95,4% a 0,01 mg/dL e 93,1% a 0,001 mg/dL	53

Dysphania

ambrosioides (L.)

Mosyakin &

Clemants,

Amaranthaceae

(Brasil), [folhas]

α -terpineno (54,1%), ascaridol
(15,1%), epóxido de ascaridol (9,8%),
pcimeno (4,9%)

Pseudomonas aeruginosa ATCC25853 (CIM=512 μ g/mL) 60

Fusobacterium nucleatum ATCC 25586 (CIM=1,14 μ g/mL),

Aggregatibacter actinomycetemcomitans ATCC 29522

(CIM=9,13 μ g/mL),

Porphyromonas gingivalis ATCC 33277 (CIM=0,28 μ g/mL),

P. gingivalis ATCC 49417 (CIM=4,56 μ g/mL),

P. gingivalis HW24D1 (CIM=2,28 μ g/mL),

P. gingivalis W83 (CIM=2,28 μ g/mL) 52

Streptococcus mutans ATCC 35668 (CIM=11,4 μ g/mL),

S. mutans ATCC 33535 (CIM=11,4 μ g/mL),

S. mutans ATCC 25175 (CIM=11,4 μ g/mL),

Streptococcus sobrinus ATCC 33478 (CIM=11,4 μ g/mL),

S. sobrinus ATCC 27607 (CIM=11,4 μ g/mL),

S. sobrinus ATCC 27352 (CIM=11,4 μ g/mL)

Eucalyptus

globulus Labill.,

Myrtaceae(Argélia)

[folhas]

1,8-cineol (55,3%), isovaleraldeído
(10,0%), espatulenol (7,4%), α -
terpineol (5,5%)

<i>Eugenia uniflora</i> L., Myrtaceae (Brasil), [folhas]	Germacrona (8,5%), espatulenol (8,2%), α -selineno (7,5%), (<i>Z</i>)- β - elemenona (4,9%)	<i>Actinomyces naeslundii</i> ATCC 19039 (CIM=400 μ g/mL), <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277 (CIM=200 μ g/mL), <i>Prevotella nigrescens</i> ATCC 33563 (CIM=200 μ g/mL) <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (CIM=200 μ g/mL); <i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456 (CIM=400 μ g/mL), <i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10556 (CIM=100 μ g/mL) <i>Streptococcus sobrinus</i> ATCC 33578 (CIM=200 μ g/mL), <i>Streptococcus salivarius</i> ATCC 25975 (CIM=400 μ g/mL),	55
<i>Ferula gummosa</i> Boiss., Apiaceae (Iran) [óleo resina de goma]	β -pineno (51,8%), α -pineno (6,4%), δ - 3-careno (5,5%), β -felandreno (4,2%)	<i>Enterococcus faecalis</i> AGH04 (CIM=50 μ g/mL; MCB=50 μ g/mL), <i>Streptococcus mitis</i> ATCC49456 (MIC=50 μ g/mL; MCB=50 μ g/mL)	61
<i>Juniperus excelsa</i> M. Bieb., Cupressaceae (Líbano) [bagas]	α -pineno, mirceno	<i>Agregatibacter actinomycetemcomitans</i> DSMZ 11123 e <i>Streptococcus mutans</i> DSMZ20523 (redução de cerca de 1,5 logs em comparação com o controle para ambas as bactérias)	48
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br.,	Geranial (18,9%), neral (15,9%), geraniol (11,5%), (<i>E</i>)-cariofileno (8,5%)	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 35668	62

Verbenaceae (Colombia) [planta inteira		(Biofilmes de erradicação de OE de <i>L. alba</i> de 95,8% em 0,01 mg/dL)	
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br., Verbenaceae (Brasil) [folhas e flores secas]	Folhas: carvona (33,7%), limoneno (15,7%), neral (11,7%), mirceno (8,3%), geranial (6,5%) Flores: carvona (36,8%), limoneno (16,7%), neral (11,6%), mirceno (7,8%), geranial (7,6%)	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> ATCC 43717 (^t CIM >3,2 µg/mL; MCB >3,2 µg/mL; ^{fs} CIM >3.2 µg/mL, MCB >3.2 µg/mL) <i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586 (^t CIM=0,8 µg/mL; MCB=1,6 µg/mL; ^{fs} CIM=0,8 µg/mL; MCB=0,8 µg/mL) <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277 (^t CIM=0,00625 µg/mL, MCB=0,00625 µg/mL; ^{fs} CIM=0,0125 µg/mL; MCB=0,0125 µg/mL)	62
<i>Lippia sidoides</i> Cham, Verbenaceae (Brasil) [folhas frescas]	Timol (84,9%), p-cimeno (5,3%)	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 4083 (OE e timol reduziram UFC em biofilmes com tempo de exposição de 30 e 60 min nas concentrações de 2,5 e 10%)	62
<i>Litsea cubeba</i> (Lour.) Pers., Lauraceae	Geranial (39,2%), neral (30,6%), limoneno (12,7%)	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (MCB=750 µg/mL), <i>Streptococcus sobrinus</i> ATCC 14757 (MCB=1500 µg/mL), <i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 49295 (MCB=375 µg/mL),	63

(Taiwan)

[frutas]

TK=EO inativou >90% das bactérias em 10 min

Nigella sativa L.,

Ranunculaceae

(Tunísia)

[sementes]

p-cimeno (49,5%), α -tujeno (18,9%), α -
pineno (5,4%), β -pineno
(4,3%), γ -terpineno (3,7%)

Streptococcus mitis B116 (CIM=4,25 μ g/mL);

B627 (CIM=2,13 μ g/mL); B546 (CIM=2,13 μ g/mL);

B120 (CIM=4,25 μ g/mL); B576 (CIM=2,13 μ g/mL);

B509 (CIM=2,13 μ g/mL); B200 (CIM=2,13 μ g/mL);

B679 (CIM=2,13 μ g/mL); B782 (CIM=2,13 μ g/mL);

Enterococcus faecalis B9 (CIM=8,5 μ g/mL); B281

(CIM=8,5 μ g/mL);

Streptococcus salivarius B632 (CIM=4,25 μ g/mL); B468

(CIM=4,25 μ g/mL);

Streptococcus sanguis B747 (CIM=8,5 μ g/mL); B535

(CIM=8,5 μ g/mL)

Enterococcus faecalis ATCC 4082 (CIM=250 μ g/mL),

Streptococcus salivarius ATCC 27975 (CIM=250 μ g/mL),

Streptococcus sobrinus ATCC 33478 (CIM=62,5 μ g/mL),

Streptococcus sanguinis ATCC 105561 (CIM=62,5 μ g/mL),

Streptococcus mitis ATCC 49456 (CIM=31,25 μ g/mL),

Lactobacillus casei ATCC 11578 (CIM=31,25 μ g/mL),

Streptococcus mutans ATCC 25175 (CIM=3,9 μ g/mL)

64

Plectranthus

neochilus Schltr.,

Lamiaceae (Brasil)

[folhas]

trans-cariofileno (29,8%), α -pineno
(14,1%), óxido de cariofileno (12,8%),
 β -pineno (7,1%)

Streptococcus sanguinis ATCC 105561 (CIM=62,5 μ g/mL),

Streptococcus mitis ATCC 49456 (CIM=31,25 μ g/mL),

Lactobacillus casei ATCC 11578 (CIM=31,25 μ g/mL),

Streptococcus mutans ATCC 25175 (CIM=3,9 μ g/mL)

55

<p><i>Plinia cauliflora</i> Mart., Myrtaceae(Brasil) [folhas]</p>	<p>(<i>E</i>)-cariofileno (14,7%), β-bisaboleno (9,4%), (<i>E,E</i>)-α-farneseno (8,1%), globulol (7,9%)</p>	<p><i>Actinomyces naeslundii</i> ATCC 19039 (CIM=400 μg/mL); <i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277 (CIM=100 μg/mL); <i>Prevotella nigrescens</i> ATCC 33563 (CIM=100 μg/mL), <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (CIM=100 μg/mL); <i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456 (CIM=200 μg/mL); <i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10556 (CIM=400 μg/mL); <i>Streptococcus sobrinus</i> ATCC 33578 (CIM=400 μg/mL); <i>Streptococcus salivarius</i> ATCC 25975 (CIM=400 μg/mL)</p>	<p>65</p>
<p><i>Psidium myrtoides</i> O.Berg, Myrtaceae (Brasil) [folhas frescas]</p>	<p>(<i>E</i>)-cariofileno (30,9%), α-humuleno (15,9%), α-copaeno (7,8%), óxido de cariofileno (7,3%), α-bisabolol (5,3%)</p>	<p><i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456 (CIM=100 μg/mL), <i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10556 (CIM=100 μg/mL), <i>Streptococcus sobrinus</i> ATCC 33478 (CIM=250 μg/mL), <i>Streptococcus salivarius</i> ATCC 25975 (CIM=250 μg/mL), <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (CIM=62,5 μg/mL)</p>	<p>50</p>
<p><i>Salvadora persica</i> L., Salvadoraceae (Arabia Saudita) [raízes frescas e secas]</p>	<p>Raízes frescas: isotiocianato de benzila (85,8%), nitrila de benzila (13,4%), benzaldeído (0,5%); Raízes secas: isotiocianato de benzila (68,1%), nitrila de benzila (26,0%), benzaldeído (4,7%);</p>	<p><i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (^{rf}CIM=8 μg/mL, ^{rs}CIM=10 μg/mL) ^{rf},^fC50=10 μg/mL, ^{rs},^fC50=11 μg/mL ^{rf}IFB=diminuição de 87% com 10 μg/mL; ^{rs}IFB=diminuição de 82% com 10 μg/mL</p>	<p>34</p>

<p><i>Salvia sclareoides</i> Brot., Lamiaceae (Iran) [partes aéreas]</p>	<p>Linalol (27,6%), (<i>E</i>)-carifileno (16,6%), β-(<i>E</i>)-ocimeno (11,8%), germacreno D (10%)</p>	<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27852 (CIM=125 $\mu\text{g}/\text{mL}$) <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 8427 (CIM=15,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$; MCB=15,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$)</p>	<p>44</p>
<p><i>Stachys koelzii</i> Rech.F., Lamiaceae (Iran) [partes aéreas]</p>	<p>α-pineno (36,7%), 1,8-cineol (20,5%), (<i>E</i>)-cariofileno (12,3%)</p>	<p><i>Prevotella intermedia</i> ATCC 49046 (OE CIM=100 $\mu\text{g}/\text{mL}$; EO MBC=0,2 mg/mL; α-pinene CIM=200 $\mu\text{g}/\text{mL}$; α-pinene MBC=400 $\mu\text{g}/\text{mL}$; <i>trans</i>-caryophyllene CIM=800 $\mu\text{g}/\text{mL}$; <i>trans</i>-caryophyllene MCB=3200 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 1,8-cineole CIM=1600 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 1,8-cineol MCB=6400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ TE = OE apresentou maior redução nas contagens log viáveis de bactérias do que o ensaio de compostos isolados IFB= OE inibiu a formação de biofilme mais do que seus principais compostos. MEM= OE foi mais eficiente em aumentar o extravasamento de materiais de citoplasma do que compostos isolados</p>	<p>47</p>
<p><i>Syzygium</i> <i>aromaticum</i> (L.) Merr. & L. M.</p>	<p>Eugenol (90,8%), β-cariofileno (5,0%)</p>	<p><i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277 (OE CIM=6,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$;</p>	<p>55</p>

Perry,
Myrtaceae (China),
[folhas]

OE MCB=25 µg/mL; eugenol CIM = 31,25 µg/mL, MCB =
125 µg/mL)

MEM = eugenol a 4 × CIM destruiu a membrana celular
TE=OE e eugenol no nível CIM reduziram a viabilidade de
P. gingivalis de forma dependente do tempo

IFB = redução significativa na massa do biofilme foi
observada com eugenol tratado com 1/2 × e 2/3 × CIM
Actinomyces naeslundii ATCC 19039 (CIM=400 µg/mL),
Porphyromonas gingivalis ATCC 33277 (CIM=100 µg/mL),

Syzygium cumini
(L.)Skeels, α-pineno (21,2%), globulol (15,3%),
Myrtaceae (Brasil) eugenol (11,2%) e α-terpineol (8,9%)
[folhas]

Prevotella nigrescens ATCC 33563 (CIM=200 µg/mL),
Streptococcus mutans ATCC 25175 (CIM=200 µg/mL),
Streptococcus mitis ATCC 49456 (CIM=400 µg/mL),
Streptococcus sanguinis ATCC 10556 (CIM=400 µg/mL),
Streptococcus sobrinus ATCC 33578 (CIM=400 µg/mL),
Streptococcus salivarius ATCC 25975 (CIM=200 µg/mL)

54

Tetradenia riparia
(Hochst.)Codd, óxido de aromadendreno (14,0%),
Lamiaceae (*E,E*)-farnesol (13,6%), dronabinol
(Brasil) (12,5%), fenchona (6,2%)
[folhas frescas]

Streptococcus sobrinus (ATCC 33478 (CIM=31,2 µg/mL),
Streptococcus mutans ATCC25175 (CIM=62,5 µg/mL),
Streptococcus mitis (ATCC 49456) (CIM=31,2 µg/mL),
Lactobacillus paracasei ATCC11578 (CIM=62,5 µg/mL)

49

<i>Thymus pulegioides</i> L., Lamiaceae (Alemanha), [folhas]	Timol (44,5%), (<i>E</i>)-cariofileno (6,2%), p-cimeno (5,6%)	<i>Streptococcus mutans</i> ^{ci} (CIM=500 µg/mL, UFC=27.500 bacteria/mL)	49
<i>Thymus serpyllum</i> L., Lamiaceae (Alemanha) [folhas]	Timol (13,7%), γ-terpineno (13,7%), carvacrol (13,6%), p-cimeno (6,3%)	<i>Streptococcus mutans</i> ^{ci} (CIM=900 µg/mL, UFC=1.750.000 bacteria/mL)	49
<i>Thymus vulgaris</i> L., Lamiaceae (Germany) [folhas]	Timol (37,7%), γ-terpineno (10,4%), p- cimeno (7,5%), (<i>E</i>)-cariofileno (6,3%), carvacrol (5,0%), β-linalool (4,2%)	<i>Streptococcus mutans</i> ^{ci} (CIM=750 µg/mL, UFC=3500 bacteria/mL)	49
<i>Thymus zygis</i> L., Lamiaceae (Germany) [folhas]	Timol (41,7%), p-cimeno (5,6%), γ- terpineno (6,9%), β-linalool (5,5%), carvacrol (6,2%)	<i>Streptococcus mutans</i> ^{ci} (CIM=500 µg/mL, UFC=4500 bacteria/mL)	49
<i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsl.)A. Gray,	Folhas: α-pineno (45,0%), β-pineno (34,0%)	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (^{ts} CIM=250 µg/mL; ^f CIM=1000 µg/mL)	67

Asteraceae (Brasil) [folhas e inluorescências]	Inflorescências: α-pineno(68,1 %), β-pineno (21,9 %)	<i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456 (^{fs} CIM=125 µg/mL; ^f CIM=1000 µg/mL)	
<i>Vitex agnus-castus</i> L., Lamiaceae (Brasil), [folhas]	1,8-cineol (23,8%), (<i>E</i>)-β-farneseno (14,6%), (<i>E</i>)-cariofileno (12,5%), sabineno (11,4%), acetato de α-terpinila (7,5%)	<i>Streptococcus salivarius</i> ATCC 25975 (CIM=200 µg/mL), <i>Streptococcus sobrinus</i> ATCC33478 (CIM=125 µg/mL), <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (CIM=15.6 µg/mL), <i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456 (CIM=31.2 µg/mL), <i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10556 (CIM=200 µg/mL), <i>Lactobacillus paracasei</i> ATCC 11578 (CIM=15.6 µg/mL), <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC4082 (CIM=200 µg/mL)	68

a: país onde o material vegetal foi coletado ou adquirido; **c:** casca; **rs:** raízes secas; **f:** folhas **fs:** flores; **ff:** folhas frescas; **cf:** cascas de frutas; **rf:** raízes frescas; **rs:** raízes secas; **UFC:** unidades formadoras de colônia; **CIM:** concentração inibitória mínima. **MCB:** concentração bactericida mínima. **CIMB:** Concentração Inibitória Mínima de Biofilme. **TE:** ensaio de curva tempo-eliminação. **IFB:** inibição da formação de biofilme. **MEM:** medição do extravasamento de materiais citoplasmáticos. **CI50** metade da máxima concentração inibitória; **ci:** cepa isolada.

Foi relatado que vários OEs agiram contra *Porphyromonas gingivalis*, com valores de CIM variando de 100 a 200 µg/mL (por exemplo, os OE obtidos de *Eugenia uniflora*, CIM=200 µg/mL [55]; *Cassia Bakeriana*, CIM=125 µg/mL [54]; *Plinia cauliflora* [55] e *Syzygium cumini* [55] CIM=100 µg/mL) inferior a 10 µg/mL. Atividades muito fortes foram relatadas para os OE obtidos de *Syzygium Aromaticum* (CIM=6,25 µg/mL, MCB=25 µg/mL) [47] e *Cinnamomum zeylanicum* (CIM=6,25 µg/mL) (Tabela 3) [43]. No entanto, as atividades apresentadas pelos OE obtidos de folhas de *Eucalyptus globulus* [52] e *Lippia alba* [62] deve ser destacado. O primeiro apresentou valores CIM muito baixos contra quatro cepas diferentes de *P. gingivalis*: ATCC49417 (CIM=4,56 µg/mL), HW24D1 (CIM= 2,28 µg/mL), W83 (CIM=2,28 µg/mL) e ATCC 33277 (CIM=0,28 µg/mL), enquanto o último foi ativo contra *P. gingivalis* ATCC 33277 em um valor CIM de 0,00625 µg/mL (MCB=0,00625 µg/mL). Entre os compostos OEs, os valores mais baixos de CIM foram obtidos para cinamaldeído (CIM = 2,5 µM) e eugenol (CIM = 31,25 µM, MCB = 125 µM), que foram identificados como os principais compostos no OE de *Cinnamomum zeylanicum* [43] e *Syzygium aromaticum*,[47] respectivamente (Tabela 3). A 2,5 µM, o cinamaldeído também prejudicou a integridade da membrana de *Porphyromonas gingivalis* aumentando a permeabilidade celular, e inibiu a formação de biofilme de *P. gingivalis* 67,3% [43]. Em experimentos de TE, o eugenol reduziu a massa de biofilme em 2/3 da CIM de maneira dependente do tempo. α-Pineno, (E)-cariofileno e 1,8-cineol, os principais compostos do OE de *Stachys koelzii* também foram testados, mas tiveram contagens de *P. gingivalis* em menor grau em comparação ao OE. Este OE também promoveu vazamento de materiais citoplasmáticos com mais eficiência do que seus compostos isolados (Tabela 3) [44].

Alguns OEs também exibem atividade contra *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* e *Proteous vulgaris*, que também estão associados à gengivite, periodontite, e outras doenças periodontais. Os OEs de *Stachys koelzii* exibiu atividade contra *Prevotella intermedia* (CIM=100 µg/mL, MCB=200 µg/mL) e seus efeitos nas contagens de bactérias viáveis, inibição de biofilme e vazamento de materiais citoplasmáticos foram maiores em comparação com seus componentes principais (α-pineno, 1,8-cineol e (E)-cariofileno) testados sozinhos [44]. Os OEs de *Plinia cauliflora* [55] e *Syzygium cumini* [44] foram ativos contra *Prevotella nigrescens* (valores de CIM de 100 e 200 µg/mL,

respectivamente), enquanto o óleo essencial de *Salvia sclareoides* apresentou-se com atividade muito forte contra *Proteus vulgaris* (CIM=15,6 µg/mL, MCB = 15,6 µg/mL) (Tabela 3) [34].

Streptococcus mitis é uma bactéria presente na microbiota normal da orofaringe humana. Embora sua presença seja considerada benigna, pode causar várias infecções, desde cáries dentárias até bactérias endocardite infecciosa, bacteremia, meningite, infecções no olho e pneumonia [58]. Vários OEs exibiram atividade antibacteriana muito forte (CIM<100 µg/mL) contra *Streptococcus mitis*, como os OEs de *Citrus aurantifolia* (CIM = 100 µg/mL) [58], *Psidium myrtoides* (CIM = 100 µg/mL) [65], *Artemisia absinthium* (CIM = 62,5 µg/mL) [56], *Cassia Bakeriana* (CIM = 62,5 µg/mL) [43], *Ferula gummosa* (CIM = 100 µg/mL) [61], *Vitex agnus-castus* (CIM = 31,2 µg/mL) [68], e *Plectranthus neochilus* (CIM = 31,25 µg/L) [64]. O OE de *Nigella sativa* apresentou atividade promissora contra diferentes cepas *Streptococcus mitis*, com valores de CIM entre 2,14 e 4,25 µg/mL) (Tabela 3) [63].

Streptococcus salivarius pode aderir ao epitélio celular, facilitando sua adaptação, reprodução e sobrevivência na boca. Estas bactérias anaeróbicas Gram-positivas são uma das mais importantes colonizadoras pioneiras das superfícies da mucosa oral neonatal e um componente predominante da microbiota oral do adulto humano [61]. Os OEs de *Plectranthus neochilus* (CIM = 250 µg/mL) [64], *Psidium myrtoides* (CIM = 250 µg/mL) [65], *Citrus aurantifolia* (CIM = 200 µg/mL) [58] e *Syzygium cumini* (CIM = 200 µg/mL) [55], apresentaram forte atividade contra *Streptococcus salivarius*. Notavelmente, o OE de *Nigella sativa* apresentou atividade muito forte contra duas cepas diferentes de *Streptococcus salivarius*, com valores de CIM de 4,25 µg/mL (Tabela 3) [63].

Streptococcus sanguinis é um colonizador primário da superfície do dente. Porque *S. sanguinis* protege os humanos contra os efeitos deletérios do *S. mutans*, o patógeno responsável pela cárie dentária, é considerada importante para promoção da saúde bucal. No entanto, esta bactéria Gram-positiva pode tornar-se patogênica se for transportada da boca para a corrente sanguínea, causando endocardite [57]. O OE de *Cassia Bakeriana* apresentou forte atividade contra *Streptococcus sanguinis* (CIM = 125 µg/mL) [43], enquanto os OEs de *Citrus aurantifolia* (CIM = 100 µg/mL) [58], *Eugenia uniflora* (CIM = 100 µg/mL) [55], *Artemisia absinthium* (CIM = 100 µg/mL) [56], *Psidium myrtoides*

(CIM = 100 µg/mL) [65] e *Plectranthus neochilus* (CIM = 150 µg/mL) [64] foram fortemente ativos contra estas bactérias (Tabela 3).

Os *Lactobacillus* são considerados as segundas bactérias mais cariogênicas da flora oral. Embora eles não iniciem a cárie, eles desempenham um papel importante na progressão da cárie [62]. Como *Lactobacillus casei* e *L. paracasei* são predominantemente relatados na maior parte dos locais (isto é, saliva, língua, lesão cariada, placa dentária, etc.), eles têm sido considerados uma das principais espécies de *Lactobacillus* subjacentes à progressão da cárie dentária [62]. Os óleos essenciais de *Tetradenia riparia* (CIM = 62,5 µg/mL) [54], *Citrus aurantifolia* (CIM = 62,5 µg/mL) [58], *Plectranthus neochilus* (CIM = 31,25 µg/mL) [64] e *Vitex agnus-castus* (CIM = 15,6 µg/mL) [68] também apresentaram atividade muito forte contra *Lactobacillus paracasei* (Tabela 3).

Embora *Enterococcus faecalis* faça parte da população normal da flora da cavidade oral, muitos estudos mostraram que este microrganismo é uma grande preocupação para a saúde da cavidade oral, e as doenças que ela causa são um problema de questão de saúde pública [63]. Alguns OEs mostraram-se fortes contra *Enterococcus faecalis*, como os OEs de *Plectranthus neochilus* (CIM = 250 µg/mL) [64], *Vitex agnus-castus* (CIM = 200 µg/mL) [68], e *Cuminum cyminum* (CIM = 185,91 µg/mL, MCB=175 µg/mL, CIMB =1,79 µg/L) [35]. No entanto, apenas alguns OEs foram fortemente ativos contra *Enterococcus faecalis*; por exemplo, os OEs obtidos da *Férula gummosis* (CIM = 50 µg/mL, MCB = 50 µg/mL) [61], *Nigella sativa* (CIM = 8,5 µg/mL) [63] e *Cinnammomum zeylanicum* (CIM = 10 µg/mL) (Tabela 3) [47].

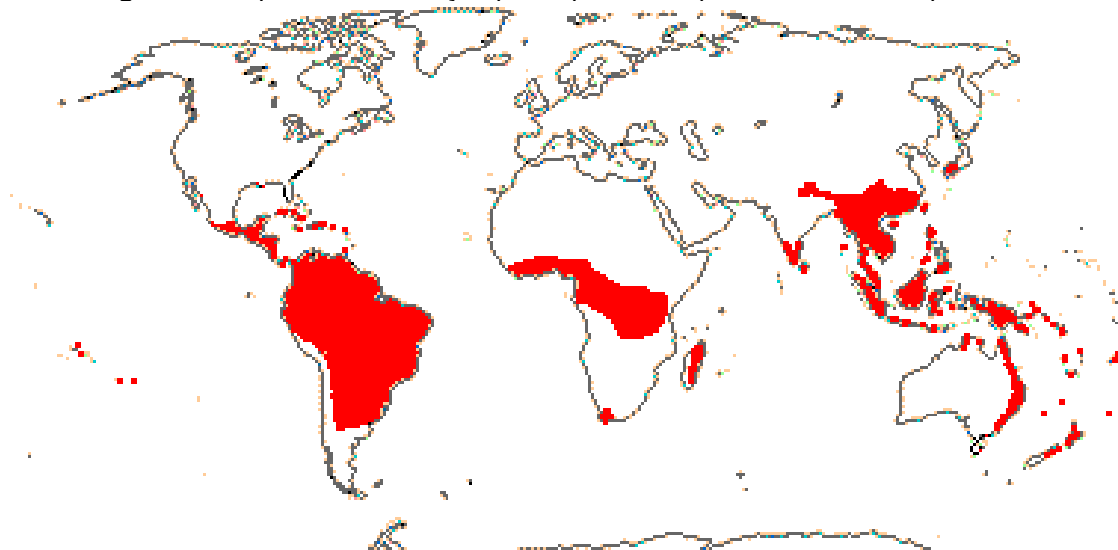
Algumas propostas para o mecanismo através do qual OEs exibem atividade antibacteriana contra agentes patogênicos de bactérias orais foram relatadas. Sousa e colaboradores investigaram os efeitos do OE de folhas e inflorescências de *Tithonia diversifolia* na produção de ácido *S. mutans* usando um potenciômetro para medição do pH de suspensões bacterianas tratadas com diluições seriadas dos OEs [67]. Com base em uma redução significativa na produção de ácido bacteriano em concentrações inferiores à CIM determinada para *S. mutans*, os autores sugeriram que o efeito inibitório na atividade desses OEs pode ser causada por um efeito direto na via glicolítica bacteriana [67]. Sun e colaboradores propuseram que a redução na tolerância do ácido e formação de biofilme de *S. mutans* causado pelo OE de limão chinês (em valores sub-

CIMs) pode ser causada pela expressão suprimida de *luxS* e *srtA* genes associados à formação de biofilme e ácido tolerância [69]. No entanto, a lipofilicidade dos compostos químicos do OE, principalmente monoterpenos e sesquiterpenos, tem sido considerado responsável pela atividade antibacteriana dos OE. Esta lipofilicidade permite que os OE se difundam facilmente através das membranas celulares e então matem microrganismos afetando suas vias metabólicas ou organelas, ou mesmo inibindo a síntese de DNA, RNA, proteína ou polissacarídeos [65,66]. Apesar dos esforços na identificação dos compostos de OEs subjacentes a atividade antibacteriana do OE, a maior atividade do OE em comparação com os compostos testados isoladamente indica que o mecanismo desta atividade é resultado das interações entre os compostos individuais (ou seja, sinérgicos ou efeitos aditivos).

3.4 FAMÍLIA PIPERACEAE

A família Piperaceae pertence a um grupo maior, as angiospermas, com uma disposição pantrópica, ou seja, sua ocorrência se dá em qualquer região dos trópicos, principalmente nas Américas e parte da África, Figura 7, [70]. Aqui no Brasil ela é encontrada, principalmente, na Mata Atlântica e Amazônia e possui 13 gêneros: *Artanthe*, *Lindenipiper*, *Macropiper*, *Manekia*, *Ottonia*, *Peperomia*, *Piper*, *Piperanthera*, *Pothomorphe*, *Sarcorhachis*, *Trianaeopiper*, *Verhuellia* e *Zippelia*, sendo os gêneros *Peperomia*, *Piper* e *Manekia*, os que mais se encontram no Brasil [71].

Figura 7 - Mapa com distribuição pantropical de espécies da família Piperaceae



Para estes três gêneros encontrados no Brasil, cerca de 500 espécies são conhecidas, dentre as quais 63 são classificadas como raras [73]. Por interesse deste estudo vamos abordar a seguir sobre as espécies: *Peperomia pellucida*, *Piper marginatum*, *Piper callosum*.

3.3.1 *Peperomia pellucida*

No Brasil, *Peperomia pellucida* ocorre do Amazonas ao Paraná. É uma planta com pontuações translúcidas, caule reto e ramificado. Folhas alternas, com lâminas ovadas e ápice agudo. Possui espigas terminais, axilares com até 5 cm de comprimento, pendúnculo com 5 mm de comprimento, e flores dispostas esparsamente, Figura 8 [73].

Figura 8 - *Peperomia Pellucida*



Fonte: The Green Institute

Esta espécie possui ações anti-inflamatórias e antimicrobianas, e popularmente é ainda utilizada contra hipertensão e como diurético. O seu uso popular ainda se estende para dores de garganta, furúnculos, antipruriginosos [70].

Em relação ao seu manejo e cultura, apresentam ciclos curtos de germinação e possuem fácil disseminação, visto que ventos e chuvas favorecem o espalhamento. Em solos ricos em matéria orgânica, úmidos e abrigados da luz solar é outro fator que facilita a germinação e crescimento dessa espécie [74].

3.3.2 *Piper marginatum*

Esta espécie também pode ser conhecida popularmente por capeba, malvarisco, pimenta-domato, capeba-cheirosa e nhandi. Sendo utilizada na região amazônica como fitoterápico contra doenças hepáticas, vesiculares, picadas de cobras e insetos [75]. A reprodução da *Piper marginatum* possui algumas limitações, visto que, no geral, as sementes apresentam baixa taxa de germinação, tanto no campo quanto in vitro, quanto a reprodução via estaquia, que é uma técnica que realiza o enraizamento de partes da planta [76] .

Algumas pesquisas para essa espécie registram que as suas propriedades benéficas podem ser atribuídas à presença de fitoquímicos, com a maioria dos estudos focados no óleo essencial da planta: monoterpenoides, sesquiterpenoides e fenilpropanóides de uma estrutura química variada que foram identificados por técnicas cromatográficas dos extratos [70]. Registram ainda que a espécie *Piper marginatum* mostra uma fitoquímica distinta com a presença de metabolitos secundários específicos sendo considerada a única espécie de *Piper* a possuir anetole, estragole, isoeugenol-éter metílico, os ácidos fenilalcanoides 3-farnesil-4-hidroxibenzoico e 3-farnesil-4- metoxibenzoico e os glicosídeos marginatoside e vitexina em sua composição [77].

A *Piper marginatum* se caracteriza como arbusto que pode atingir até 5 metros de altura, com folhas em lâmina ovalada com tamanho entre 10 e 20 cm de largura e de 7 a 15 cm de comprimento, com pecíolo de comprimento entre 2 e 6 cm, base cordada, ápice acuminado, membranácea, sem pelos em ambas as faces, com exceção pela presença da densa ciliação na margem, palmatinérveas. Possui também espigas curtas de comprimento máximo de 15 cm, pedúnculo com 1cm de comprimento, com bractéolas triangular-peltadas, franjadas, Figura 9,[75].

Figura 9 - *Piper marginatum*



Fonte: Holt, S., 2021

3.3.3 *Piper callosum*

Piper callosum é uma espécie nativa da Bolívia, Peru, Colômbia e Brasil, onde possui alguns nomes populares como elixir-paregórico, óleo-elétrico, ventre-livre, erva-de-soldado, panquilé, matricá [78] .

No norte do Brasil, as partes aéreas desta espécie são comercializadas frescas, secas, moídas ou ainda como ingrediente em preparações artesanais chamadas "garrafadas" para fins medicinais [78]. É um arbusto com cerca de 0,5 e 1 m de altura que apresenta folhas que podem ser alternas, cartáceas e subcoriáceas, elípticas ou elíptico-ovadas, apresentando entre 5 e 16 cm de comprimento e 3,5 e 8 cm de largura, ápice curto e acuminado e base aguda, ambas as faces glabras (sem pelos), pecíolo caloso, espigas curtas com

comprimento entre 1 e 2,5 cm e diâmetro variando entre 3 e 5 mm, Figura 10, [79].

Figura 10 - *Piper callosum*



Fonte: Lameira, 2022.

4. METODOLOGIA

4.1 MATERIAL VEGETAL

As folhas frescas de *Piper marginatum*, *Piper callosum*, e *Peperomia pellucida* (Piperaceae) foram coletadas próximo a cidade de Itacoatiara, Amazonas, Brasil (S 03°01'50.5"-W 58°32'37.3", S 03°04'28.6"-W 58°28'36.3", e S 03° 08' 28.8"-W 58° 26' 54.3", respectivamente) em Março/2019 e identificados pelo Prof. Dr. Ari de Freitas Hidalgo.

Excicatas dos três espécimes (8266, 8267, e 8264, respectivamente) foram depositadas no Herbário da Universidade Federal do Amazonas. Este estudo foi registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado sob os códigos AF36A53 e A2CE4A6.

4.2 EXTRAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL

Para extração dos OEs foram colhidas 1,2 kg de folhas frescas de cada espécie e divididas em três amostras, cada uma com 400 g, (3 x 400g), e em seguida acondicionadas em frascos de fundo redondo de 1 L contendo 500 ml de água destilada. Os frascos contendo as folhas frescas foram conectados a um aparelho do tipo Clevenger e submetidos à hidrodestilação por 3 horas. Após a coleta manual dos OEs, o volume obtido foi medido e os vestígios de água foram removidos por congelamento da amostra (temperatura abaixo de 0 °C), seguido da transferência do OE descongelado para um novo frasco. Os rendimentos de OE (m/m) foram calculados a partir do peso das folhas frescas. Os OE foram acondicionados em recipientes de vidro hermeticamente fechados, a uma temperatura de -20 °C até seu uso.

4.3 IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS DOS OES

A composição química de cada OE foi determinada em um cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massa (CG-EM) Shimadzu QP 2010 Plus (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) e em um cromatógrafo gasoso com detecção por ionização de chama (CG-FID) Shimadzu QP5000 Plus. As colunas capilares utilizadas nas análises CG-FID e CG-EM foram de sílica fundida Rtx-5 e Rtx-5MS (Restek Co., Bellefonte, EUA) (comprimento = 30 m, diâmetro interno = 0,25 mm, espessura do filme = 0,25 µm). A temperatura das colunas foi programada para subir de 60 a 240 °C a 3 °C/min e mantida a 240 °C por 5 min. H₂ e Hélio (99,999%) foram usados como gases de arraste nas análises CG-FID e CG-EM, respectivamente, a um fluxo constante de 1,0 mL/min. Cada constituinte foi quantificado por normalização interna (%) no cromatograma CG-FID. O modo de ionização eletrônica (EI-ES) a 70 eV foi empregado. O volume

de injeção foi de 0,1 µL (razão de 1:10). As temperaturas do injetor e da fonte de ionização foram fixadas em 240 a 280 °C, respectivamente. Os espectros de massas foram registrados com um intervalo de varredura de 0,5 s na faixa de massa de 40 a 600 Da. As estruturas químicas foram identificadas por comparação com as bibliotecas espectrais Wiley 7, NIST 08 e FFNSC 1.2 do sistema de dados CG-EM. Seus padrões de fragmentação foram comparados com dados da literatura. Os componentes dos OEs foram identificados com base em seus índices de retenção relativos a uma série homóloga de *n*-alcanos (C8-C24) em uma coluna capilar Rtx-5MS e comparados com os da literatura. O índice de retenção (IR) de cada constituinte dos OEs foi determinado conforme descrito anteriormente.

Os índices de retenção de todas as substâncias foram determinados pelo índice de Kovats. A identificação das substâncias do óleo essencial foi feita individualmente, comparando-se os índices de Kovats e espectros de massas juntamente com os padrões de fragmentação daquelas substâncias já descritas na literatura [80]. Comparou-se também o índice de similaridade.

Os dados obtidos na análise de CG-EM foram, então, identificados, utilizando a biblioteca Nist e por meio da comparação dos índices de Kovatz (IK) experimental e da literatura [80].

4.4 CEPAS BACTERIANAS E ENSAIOS ANTIMICROBIANOS

Os valores da concentração inibitória mínima (CIM) dos OEs foram calculados utilizando o método de microdiluição em caldo em microplacas de 96 poços. As seguintes cepas padrão foram empregadas: *Enterococcus faecalis* (ATCC 4082), *Streptococcus salivarius* (ATCC 25975), *Streptococcus sobrinus* (ATCC 33478), *Streptococcus mutans* (ATCC 25175), *Streptococcus mitis* (ATCC 49456), *Streptococcus sanguinis* (ATCC 10556) e *Lactobacillus casei* (ATCC 11578). Colônias individuais provenientes do ágar sangue (Difco Labs, Detroit, Mich, EUA) foram suspensas em 10,0 mL de caldo triptona de soja (Difco) por 24 horas. A padronização de cada suspensão de cada microrganismo foi realizada conforme descrito anteriormente. As amostras de OE foram

dissolvidas em dimetilsulfóxido (Merck, Darmstadt, Alemanha) a 1 mg/mL e diluídas em caldo triptona de soja (Difco) para que atingissem as concentrações na faixa de 4.000 a 3,9 µg/mL. A concentração final de DMSO foi de 5% (v/v) e esta solução foi utilizada como controle negativo. Foi incluído um poço inoculado para controlar a adequação do caldo para o crescimento do organismo. Um poço não inoculado e livre do agente antimicrobiano também foi incluído para garantir a esterilização do meio de cultura. O dicloridrato de clorexidina (C8527 Sigma) foi dissolvido em caldo triptona de soja (Difco) e utilizado como controle positivo em concentrações variando de 59,0 a 0,115 µg/mL. As microplacas (96 poços) foram seladas com filme plástico e incubadas a 37 °C por 24 horas. Em seguida, 30 µL de solução aquosa de resazurina a 0,02% (199303 Sigma, Stl Louis, MO, EUA) foram adicionados em cada poço da microplaca, para indicar a viabilidade do microrganismo. Os valores de CIM foram determinados como a menor concentração de cada OE capaz de inibir o crescimento de cada microrganismo. Os ensaios foram realizados em triplicata para cada microrganismo.

4.5 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE RETENÇÃO

Utilizou-se para a identificação dos constituintes do óleo essencial o Índice de Kovats. Esse método consiste na co-injeção de uma série homóloga de padrões de hidrocarbonetos (n-alcenos) da marca Alltech. Os hidrocarbonetos utilizados neste experimento foram: n-nonano C9, n-decano C10, n-undecano C11, n-tridecano C13, n-tetradecano C14, n-pentadecano C15, n-hexadecano C 16, n-heptadecano C 17, n-octadecano C 18, n-nonadecano C 19, e n-eicosano C20. Esses padrões foram diluídos em hexano grau HPLC, na concentração de aproximadamente 143 µg/mL. 1 µL da solução padrão foi injetado para verificação do perfil cromatográfico e, então, foi efetuada a co-injeção de 1 µL dessa solução juntamente com 1 µL da fração hexânica previamente preparada conforme item 3.2.

O índice de Kovats foi determinado pela equação:

$IK = \left\{ \frac{(tr_x - tr_{cn-1})(C_n - C_{n-1}) \cdot 100}{(tr_{cn} - tr_{cn-1})} \right\} + 100 \cdot C_{n-1}$, (Clement, 1990)

Onde:

- tr_x = tempo de retenção do analito;
- tr_{cn} = tempo de retenção do n-alceno posterior ao analito;
- tr_{cn-1} = tempo de retenção do n-alceno anterior ao analito;
- C_n = número de carbono do n- alceno posterior;
- C_{n-1} = número de carbono do n- alceno anterior.

5. RESULTADOS

Os óleos essenciais extraídos das folhas de *Piper marginatum* (PM-OE), *Piper callosum* (PC-OE) e *Peperomia pellucida* (PP-OE) foram obtidos como óleos amarelo-claros com rendimento de 0,60%, 0,26% e 0,04% (p/p), respectivamente. A Tabela 4 mostra os constituintes químicos de PM-OE, PC-OE e PP-OE, conforme identificados por cromatografia gasosa com detecção por ionização de chama (CG-FID) e análise por cromatografia gasosa-espectrometria de massas (CG-EM). PC-OE, PM-OE e PP-OE mostraram alto conteúdo em fenilpropanóides (31,6%, 32,4% e 41,7%, respectivamente), mas diferiram no conteúdo de monoterpenos (18,6%, 48,3% e 0,7%, respectivamente) e sesquiterpenos (44,8%, 18,8% e 52,4%, respectivamente). Hidrocarbonetos monoterpênicos (44,9%) e sesquiterpenos oxigenados (35,2%) predominam no PC-OE, enquanto o PM-OE é rico em hidrocarbonetos monoterpênicos e sesquiterpênicos (18,6% e 36,0%, respectivamente). Os principais compostos identificados em PM-OE, PC-OE e PP-OE foram 3,4-(metilendióxido)propiofenona (11,3%), α -pineno (19,2%) e dilapiol (40,6%), respectivamente. Percentuais de 3,4-(metilendióxido)propiofenona (11,3%),

miristicina (5,3%), croweacina (5,2%), δ -3-careno (4,6%) e (*Z*)- β -ocimeno (4,2%), que foram relativamente abundantes em PM-OE, não foram detectados em PC-OE ou PP-OE.

Tabela 4 - Compostos químicos detectados nos OEs extraídos de *Piper callosum* (PC-OE), *Piper marginatum* (PM-OE) e *Peperomia pellucida* (PP-OE), determinados por CG-EM.

Composto	RI _{exp}	RI _{lit}	% RA			Identificação
			PM-OE	PC-OE	PP-OE	
α -tujeno	924	931	—	0,2	—	RL ^a EM
α -pineno	932	939	0,9	19,2	—	RL ^a EM
Canfeno	948	953	—	0,6	—	RL ^a EM
Sabinense	971	976	—	2,7	—	RL ^a EM
β -pineno	978	980	0,6	14,3	—	RL ^a EM
Mirceno	988	991	0,6	0,9	—	RL ^a EM
α -felandreno	1007	1005	—	0,2	—	RL ^a EM
δ -3-careno	1009	1011	4,6	—	—	RL ^b EM
α -terpineno	1016	1018	—	1,4	—	RL ^a EM
p-cimeno	1024	1026	—	0,3	—	RL ^a EM
Limoneno	1028	1031	—	0,8	0,2	RL ^a EM
1,8-cineol	1031	1033	—	2,3	—	RL ^a EM
<i>Z</i> - β -ocimeno	1038	1040	4,2	—	—	RL ^a EM
<i>E</i> - β -ocimeno	1047	1050	7,7	—	0,5	RL ^a EM
γ -terpineno	1058	1062	—	3,5	—	RL ^a EM
α -terpinoleno	1084	1088	—	0,8	—	RL ^a EM
Linalol	1101	1098	—	0,1	—	RL ^a EM
terpinen-4-ol	1180	1179	—	0,6	—	RL ^a EM
Butanoato de etila	1192	1191	—	—	0,1	RL ^c EM
α -terpineol	1195	1197	—	0,4	—	RL ^d EM
Decanal	1207	1207	—	—	1,3	RL ^e EM
Safrol	1290	1285	—	2,3	—	RL ^c EM

δ -elemeno	1332	1340	2,1	—	—	RL ^a EM
α -copaeno	1371	1376	—	1,2	—	RL ^a EM
β -bourboneno	1379	1355	—	—	0,3	RL ^a EM
β -elemeno	1393	1391	0,7	—	0,5	RL ^a EM
metil eugenol	1400	1403	0,7	6,5	—	RL ^a EM
Dodecanal	1411	1409	—	—	0,6	RL ^f EM
<i>E</i> -cariofileno	1417	1418	5,5	1,5	13,2	RL ^a EM
<i>trans</i> - α -bergamoteno	1433	1438	—	—	0,1	RL ^g EM
Croweacina	1450	1452	5,2	—	—	RL ^h EM
α -humuleno	1452	1454	0,7	0,4	0,8	RL ^a EM
<i>E</i> - β -farneseno	1457	1458	—	—	0,5	RL ^a EM
γ -gurjeneno	1469	1473	—	—	2,9	RL ⁱ EM
α -amorfenol	1471	1485	0,7	—	—	RL ^a EM
germacreno-D	1475	1480	10,8	2,6	6,8	RL ^a EM
β -selineno	1484	1485	2,4	—	—	RL ⁱ EM
biciclogermacreno	1491	1494	1,0	—	9,1	RL ^a EM
α -muroleno	1493	1499	1,4	0,2	—	RL ^a EM
<i>Z</i> -metil isoeugenol	1496	1532	0,6	—	—	RL ^a EM
germacreno A	1502	1503	0,7	—	0,1	RL ^a EM
γ -cadineno	1512	1513	—	—	0,1	RL ^a EM
miristicina	1516	1520	5,3	—	—	RL ^a EM
δ -cadineno	1523	1524	—	0,9	—	RL ^a EM
β -sesquifelandreno	1528	1524	—	—	0,8	RL ^j EM
Elemicina	1542	1540	9,2	3,1	—	RL ^l EM
3,4-(metilenedioxi)propiofenona	1543	1545	11,3	—	—	RL ^m EM
<i>E</i> -nerolidol	1564	1564	—	—	1,3	RL ^a EM
espatulenol	1572	1576	1,6	—	0,4	RL ^a EM
óxido de cariofileno	1578	1581	—	—	0,4	RL ^a EM

Globulol	1581	1584	0,6	—	—	RL ⁿ EM
viridiflorol	1588	1590	0,6	—	15,1	RL ⁱ EM
10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	1618	1621	0,7	—	—	RL ^o EM
Dilapiol	1620	1622	—	—	40,6	RL ⁱ EM
γ -eudesmol	1629	1630	—	2,5	—	RL ⁱ EM
isospatulanol	1635	1639	0,9	—	—	RL ^p EM
Torreyol	1642	1645	0,6	1,0	—	RL ^q EM
β -eudesmol	1650	1649	4,5	—	—	RL ⁱ EM
Apiole	1681	1680	—	—	1,1	RL ⁱ EM
Hidrocarbonetos monoterpênicos			18,6	44,9	0,7	
Monoterpenos oxigenados			—	3,4	—	
Hidrocarbonetos sesquiterpênicos			36,0	13,3	35,2	
Sesquiterpenos oxigenados			8,8	3,5	17,2	
Fenilpropanóides			31,6	32,4	41,7	
Outros			—	—	2,0	
Não identificados			5,0	2,5	3,2	

TR: tempo de retenção em coluna Rtx-5MS; **IR:** índices de retenção relativos aos n-alcenos C8-C20 na coluna capilar Rtx-5MS; **RA:** área relativa (área do pico relativa à área total do pico no cromatograma CG-FID); **RL:** comparação do índice de retenção com a literatura (a-q:[17–32] respectivamente); **EM:** comparação do espectro de massa com a literatura.

*Média das três triplicatas

Foram avaliadas atividades antibacterianas *in vitro* de PM-OE, PC-OE e PP-OE usando o método de microdiluição em microplacas em termos de Concentração Inibitória Mínima (CIM; ou seja, a menor concentração do OE capaz de inibir o crescimento das bactérias cariogênicas). O ensaio realizado foi feito frente a sete bactérias (*Streptococcus mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *Enterococcus faecalis* e *Lactobacillus casei*). Dicloridrato de clorexidina foi empregado como controle positivo. Os resultados estão representados na Tabela 5.

Tabela 5 - Atividade antibacteriana in vitro (CIM; µg/mL) dos óleos essenciais extraídos de *Piper marginatum* (PM-OE), *Piper callosum* (PC-OE) e *Peperomia pellucida* (PP-OE) contra bactérias cariogênicas.

Microorganismo		PC-OE	PM-OE	PP-OE	Clorexidina
<i>Streptococcus salivarius</i> ATCC 25975		500	200	500	0,74
<i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 1055		1000	225	250	0,74
<i>Streptococcus sobrinus</i> ATCC 33478		500	200	250	0,18
<i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456		500	75	125	1,47
<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175		500	50	125	0,09
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 4082		1000	500	1000	2,95
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 11578		500	50	125	0,37

Clorexidina: dicloridrato de clorexidina (µg/mL), controle positivo

Os valores de CIM obtidos para PM-OE, PC-OE e PP-OE encontram-se na faixa de 50–500, 500–1000 e 125–1000 µg/mL, respectivamente. Esses OEs foram menos eficazes contra *E. faecalis* (valores de CIM de 500 a 1000 µg/mL) e *S. sanguinis* (valores de CIM de 225 a 1000 µg/mL). Por outro lado, PM-OE, PC-OE e PP-OE foram mais eficazes contra *S. mutans* e *L. casei* (valores de CIM entre 50 a 500 µg/mL). Os menores valores de CIM foram alcançados com PM-OE contra *S. mutans* (CIM = 50 µg/mL), *L. casei* (CIM = 50 µg/mL) e *S. mitis* (CIM = 75 µg/mL).

6. DISCUSSÃO

Uma comparação entre a composição química dos óleos essenciais extraídos de *Piper marginatum* (PM-OE), *P. callosum* (PC- OE) e *Peperomia*

pellucida (PP- OE) revelou que, embora esses OEs sejam ricos em fenilpropanoides, o perfil químico dos OE obtidos para as duas espécies de *Piper* (PM-OE e PC-OE) difere do perfil químico do PP-OE em termos do teor de hidrocarbonetos monoterpênicos (que é menor no PP-OE) e sesquiterpenos oxigenados (que é maior no PP-OE). PM-OE e PC-OE são ricos em hidrocarbonetos monoterpênicos e sesquiterpênicos. Entretanto, o PC-OE é rico em hidrocarbonetos monoterpênicos, enquanto os hidrocarbonetos sesquiterpênicos são maioria no PP-OE.

Os principais constituintes do PC-OE são α -pineno (19,2%), β -pineno (14,3%) e metil-eugenol (6,5%). Curiosamente, o PC-OE é rico em α e β -pineno, enquanto o safrol tem sido frequentemente destacado como o principal composto em OEs extraídos de *P. callosum* [81–82].

O PP-OE contém dilapiol (40,6%), (*E*)-cariofileno (13,2%), viridiflorol (15,1%) e biciclogermacreno (9,1%) como compostos principais. Os fenilpropanoides foram relatados como os principais compostos nos OE obtidos de *P. pellucida* [83]. Demonstrou-se que o quimiotipo predominante contém dilapiol como composto principal [84]. A composição química de espécimes de *P. pellucida* coletados na Amazônia brasileira, Rio de Janeiro (Brasil) e Camarões é marcada pela presença de dilapiol [85–86].

Aqui, foi identificado 3,4-(metilenodioxipropiofenona (11,3%), germacreno-D (10,8%) e *E*- β -ocimeno (7,7%) como os principais compostos no PM-OE. Da Silva et al relataram 3,4-metilenodioxipropiofenona (21,8%) como o principal componente do OE extraído de outra espécime de *P. marginatum* coletado na região amazônica brasileira [81]. Além disso, 3,4-metilenodioxipropiofenona (22,9%), δ -3-careno (10,2%), (*E*)-cariofileno (9,7%) e espatulenol (6,9%) foram detectados como os principais componentes do OE extraído de folhas de *P. marginatum* coletadas em Santarém, Pará, Brasil [87]. Por outro lado, os OEs extraídos das folhas de um espécime de *P. marginatum* coletado no Estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, demonstraram conter (*Z*)- ou (*E*)-asarona (30,4 e 6,4%, respectivamente) e álcool patchouli (16,0%) como principais compostos [88]. Foi relatado que o OE extraído de *P. marginatum* coletado em Curitiba, Paraná, Brasil, contém miristicina (12,8%), sarisan (12,3%) e kakuol (13,3%) como os principais compostos [89].

Existem diferenças nos perfis quantitativos e qualitativos dos OE extraídos de amostras coletadas em todo o mundo e estão associadas a fatores ambientais ou condições de cultivo, que afetam grandemente a composição química dos óleos voláteis e, portanto, suas atividades biológicas [90].

Destaca-se a utilização de espécies vegetais como fontes de agentes terapêuticos alternativos para doenças infecciosas. Enxaguantes bucais contendo OEs forneceram resultados promissores em termos de inibição de microrganismos orais patogênicos [91] através de vários mecanismos, como ruptura da parede celular e inibição da atividade enzimática e formação de biofilme [92,93]. Extratos de etanol de espécies de *Piper* inibem bactérias que causam doenças bucais [94]. Ensaio antimicrobiano mostraram que o OE extraído de *Piper muricatum* Blume (Piperaceae) tem atividade moderada contra *Bacillus cereus* e *Streptococcus mutans* (valores CIM de 250 µg/mL) [95]. No entanto, até onde foi estudado, a atividade antibacteriana dos OE extraídos de *Piper marginatum* (PM-OE), *Piper callosum* (PC-OE) e *Peperomia pellucida* (PP-OE) contra bactérias cariogênicas não foi relatada.

Atualmente, a atividade antibacteriana dos OEs contra patógenos orais pode ser classificada com base nos seus valores de CIM. Segundo Oliveira et. al., OEs com valores de CIM inferiores a 100 µg/mL, entre 101 e 500 µg/mL, entre 501 e 1.500 µg/mL e entre 1.500 e 2.000 µg/mL são considerados muito ativos, ativos, moderadamente ativo e fracamente ativo, respectivamente. Valores de CIM superiores a 2.000 µg/mL denotam um OE inativo [96]. De acordo com estes critérios, PM-OE, PC-OE e PP-OE apresentam atividade antibacteriana contra todas as bactérias cariogênicas testadas. O PC-OE apresenta atividade moderada, com valores de CIM variando de 500 µg/mL (contra *S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sobrinus* e *L. casei*) a 100 µg/mL (contra *S. sanguinis* e *E. faecalis*). Por outro lado, o PM-OE é o mais ativo entre os OEs ensaiados. A atividade muito forte do PM-OE contra *S. mutans* (CIM = 50 µg/mL) é digna de nota porque esta bactéria é um dos principais microrganismos causadores de cárie, pois pode produzir glucanos solúveis e insolúveis a partir da sacarose da dieta usando glicosiltransferases [97]. Produtos naturais com efeitos antimicrobianos têm sido uma alternativa atraente aos agentes sintéticos convencionais para prevenção da cárie dentária [98].

Estudos sobre a atividade antibacteriana dos OEs têm sido realizados porque tais óleos não induzem a resistência bacteriana, visto que são misturas de compostos [96]. Os constituintes lipofílicos dos OEs inibem com sucesso o crescimento microbiano porque reagem com as partes lipídicas das membranas celulares; além disso, inibem a síntese de DNA, RNA, proteínas e polissacarídeos em células bacterianas [99]. Entre os três OEs de Piperaceae que avaliamos aqui, o PM-OE tem a atividade antibacteriana mais promissora. A análise CG-EM de seus constituintes químicos mostrou grande quantidade de 3,4-(metilenodióxi)propiofenona (11,3%), miristicina (5,3%), croweacina (5,2%), δ -3-careno (4,6%) e (Z)- β -ocimeno (4,2%), que não foi detectado em PC-OE ou PP-OE. As atividades biológicas apresentadas pelos OEs são devidas à sua composição química e podem originar-se da ação de um composto específico ou da ação sinérgica de todos os compostos químicos do OE [100]. Neste contexto, foi realizado um levantamento bibliográfico para conhecer as atividades antimicrobianas apresentadas pelos constituintes detectados exclusivamente no PM-OE, o que poderia explicar a sua maior atividade inibitória sobre bactérias cariogênicas.

Nos últimos anos, estudos realizados com miristicina, um dos principais compostos do PM-OE, demonstraram suas atividades biológicas promissoras [101]. Foi demonstrado que OEs contendo miristicina como componente principal apresentam atividades antimicrobianas interessantes em sistemas alimentares [102]. Os OE extraídos do endro (*Anethum graveolens*) e da salsa (*Petroselinum crispum*) cultivados durante o verão e o inverno contêm de 28% a 42% de miristicina e demonstraram inibir *Escherichia coli*, *Staphylococcus albus*, *Bacillus mesentericus* e *Aspergillus flavus*. O OE extraído das partes aéreas de *Pycnocycla bashagardiana* contém 39% de miristicina e foi relatado que exibe forte atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Candida albicans* [103]. A miristicina isolada do OE de *Piper sarmentosum* (representando cerca de 81% a 83% de sua composição) demonstrou inibir a proliferação de *Escherichia coli* e a atividade in vitro da enzima GTPase, interferindo em uma etapa fundamental para a divisão celular microbiana [104]. Além das atividades antibacterianas relatadas para a miristicina, o δ -3-careno e o (Z)- β -ocimeno, que são importantes no PM-OE, também foram correlacionados com atividades antimicrobianas [105,106].

7. CONCLUSÕES

Os OEs extraídos de folhas frescas de populações brasileiras de Piperaceae apresentam atividade promissora contra bactérias cariogênicas. Os principais constituintes detectados nas amostras avaliadas em nosso estudo foram 3,4-(metilenodioxi)propiofenona para PM-OE, α -pineno para PC-OE e dilapiol para PP-OE. Quanto aos compostos químicos detectados nos OEs obtidos de plantas coletadas em outros países, observamos que a 3,4-(metilenodioxi)propiofenona e o dilapiol têm sido frequentemente identificados como o principal composto dos OEs obtidos de *P. marginatum* e *P. pelucida*, respectivamente. Por outro lado, o safrol tem sido o principal composto detectado no OE extraído de *P. callosum*. Alguns compostos químicos como a miristicina foram detectados exclusivamente no PM-OE e merecem atenção porque este foi o OE que apresentou as atividades inibitórias mais promissoras contra as bactérias orais avaliadas durante os ensaios de CIM. Os resultados aqui apresentados sugerem a possível utilização de OEs de Piperaceae brasileiras em produtos de saúde bucal para tratamento de cárie dentária e doenças periodontais, o que enfatiza seu grande potencial para aplicação comercial em fitomedicamentos.

8. REFERÊNCIAS

- [1] SPRAKER, J.; KELLER, N. Waking Sleeping Pathways in Filamentous Fungi. In: ____ *Natural Products: Discourse, Diversity, and Design*. 5. Ed.; p. 277-295, 2014.
- [2] NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, Cincinnati, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.

- [3] CRAGG, G. M. e NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1830, n, 6, p. 3670–3695, 2013.
- [4] GURGEL, L. A.; SIDRIM, J. J. C.; MARTINS, D. T.; CECHINEL-FILHO, V. S. *In vitro* antifungal activity of dragon's blood from *Croton urucurana* against dermatophytes. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, n. 2, p. 409-412, 2005
- [5] Hou, T.; Sana, S.S.; Li, H.; Xing, Y.; Nanda, A.; Netala, V.R.; Zhang, Z. Essential Oils and Its Antibacterial, Antifungal and Anti-Oxidant Activity Applications: A Review. *Food Biosci.* **2022**, *inPress*, *inPress*, doi:10.1016/j.fbio.2022.101716.
- [6] Boaro, C.S.F.; Vieira, M.A.R.; Campos, F.G.; Ferreira, G.; De-la-Cruz-Chacón, I.; Marques, M.O.M. Factors Influencing the Production and Chemical Composition of Essential Oils in Aromatic Plants from Brazil. In *Essential Oil Research*; Springer International Publishing: Cham, 2019; pp. 19–47.
- [7] Valdivieso-Ugarte, M.; Gomez-Llorente, C.; Plaza-Díaz, J.; Gil, Á. Antimicrobial, Antioxidant, and Immunomodulatory Properties of Essential Oils: A Systematic Review. *Nutrients* **2019**, *11*, 2786, doi:10.3390/nu11112786.
- [8] Guimarães, A.C.; Meireles, L.M.; Lemos, M.F.; Guimarães, M.C.C.; Endringer, D.C.; Fronza, M.; Scherer, R. Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils. *Molecules* **2019**, *24*, 2471, doi:10.3390/molecules24132471.
- [9] Pandey, A.K.; Kumar, P.; Singh, P.; Tripathi, N.N.; Bajpai, V.K. Essential Oils: Sources of Antimicrobials and Food Preservatives. *Front. Microbiol.* **2017**, *7*, doi:10.3389/fmicb.2016.02161.
- [10] Abranches, J.; Zeng, L.; Kajfasz, J.K.; Palmer, S.R.; Chakraborty, B.; Wen, Z.T.; Richards, V.P.; Brady, L.J.; Lemos, J.A. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol. Spectr.* **2018**, *6*, doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018.
- [11] Selwitz, R.H.; Ismail, A.I.; Pitts, N.B. Dental Caries. *Lancet* **2007**, *369*, 51–59, doi:10.1016/S0140-6736(07)60031-2.

- [12] Bowen, W.H.; Koo, H. Biology of *Streptococcus mutans*-Derived Glucosyltransferases: Role in Extracellular Matrix Formation of Cariogenic Biofilms. *Caries Res.* **2011**, *45*, 69–86, doi:10.1159/000324598.
- [13] Jassoma, E.; Baeesa, L.; Sabbagh, H. The Antiplaque/Anticariogenic Efficacy of *Salvadora persica* (Miswak) Mouthrinse in Comparison to That of Chlorhexidine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Oral Health* **2019**, *19*, 64, doi:10.1186/s12903-019-0741-5.
- [14] Philip, N.; Bandara, H.M.H.N.; Leishman, S.J.; Walsh, L.J. Inhibitory Effects of Fruit Berry Extracts on *Streptococcus mutans* Biofilms. *Eur. J. Oral Sci.* **2019**, *127*, 122–129, doi:10.1111/eos.12602.
- [15] Santos, P.R.D. dos; Moreira, D. de L.; Guimarães, E.F.; Kaplan, M.A.C. Essential Oil Analysis of 10 Piperaceae Species from the Brazilian Atlantic Forest. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 547–551, doi:10.1016/S0031-9422(01)00290-4.
- [16] Alves, N.S.F.; Setzer, W.N.; da Silva, J.K.R. The Chemistry and Biological Activities of *Peperomia pellucida* (Piperaceae): A Critical Review. *J. Ethnopharmacol.* **2019**, *232*, 90–102, doi:10.1016/j.jep.2018.12.021.
- [17] Antas Pereira, R.; Jessé Ramos, Y.; Azevedo de Queiroz, G.; Franklin Guimarães, E.; Carina Antunes e Defaveri, A.; Lima Moreira, D. Chemodiversity of Essential Oils in *Piper* L. (Piperaceae) Species from Marambaia Island, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. *Rev. Virtual Química* **2021**, *13*, 1203–1215, doi:10.21577/1984-6835.20210067.
- [18] Salehi, B.; Zakaria, Z.A.; Gyawali, R.; Ibrahim, S.A.; Rajkovic, J.; Shinwari, Z.K.; Khan, T.; Sharifi-Rad, J.; Ozleyen, A.; Turkdonmez, E.; et al. *Piper* Species: A Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities and Applications. *Molecules* **2019**, *24*, 1364, doi:10.3390/molecules24071364.
- [19] Gamboa, F.; Muñoz, C.-C.; Numpaque, G.; Sequeda-Castañeda, L.G.; Gutierrez, S.J.; Tellez, N. Antimicrobial Activity of *Piper marginatum* Jacq and *Ilex guayusa* Loes on Microorganisms Associated with Periodontal Disease. *Int. J. Microbiol.* **2018**, *2018*, 1–9, doi:10.1155/2018/4147383.

- [20] Andrade, E.H.A.; Carreira, L.M.M.; da Silva, M.H.L.; da Silva, J.D.; Bastos, C.N.; Sousa, P.J.C.; Guimarães, E.F.; Maia, J.G.S. Variability in Essential Oil Composition of *Piper marginatum* Sensu Lato. *Chem. Biodivers.* **2008**, *5*, 197–208, doi:10.1002/cbdv.200890011.
- [21] FRANZ, C. M. Essential oil research: past, present and future. *Flavour Fragrance Journal*, v. 25, p. 112-113, 2010. ISSN 1099-1026. <<http://dx.doi.org/10.1002/ffj.1983> >.
- [22] PEREIRA, R. J; CARDOSO, M. G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, Gurupi, TO.], vol. 3, n. 4, p.146-152, nov. 2012
- [23] GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. **Química Nova**, São Paulo, vol. 30, n. 2, p. 374-381, 2007
- [24] W. Dhifi, S. Bellili, S. Jazi, N. Bahloul, W. Mnif, 'Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: a critical review', **Medicine** 2016, 3, 25.
- [25] F. Mancianti, V. V. Ebaní, 'Biological activity of essential oils', **Molecules** **2**
- [26] Nogueira, J. O. **Ação Antimicrobiana de diferentes terpenos e fenilpropanoides em escherichia coli e Staphylococcus aureus**. 2019.111 p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2019. Disponível em: <<http://repositorio.ufla.br/jspui/handle/1/34257>>
- [27] MCMURRY, J. 7° Ed. *Química Orgânica - Combo*. São Paulo: Cengage Learning, 2011. 1344 p.
- [28] LOOMIS, W. D.; CROTEAU, R. In: STUMPF, P. K. (ed). *Biochemistry of Terpenoids. Lipids: Structure and Function: The Biochemistry of Plants*. Elsevier, 2014. Volume 4, Chap. 13, p. 364-410.
- [29] FARKAS, J., MOHÁCSI-FARKAS, C. In: MOTAJERMI, Y. (ed). 1° Ed. *Safety of foods and beverages: spices and seasonings. Encyclopedia of Food Safety*. Volume 3: Foods, Materials, Technologies and Risks. Elsevier, 2014. p. 324-330

- [30] Cunha, F. V. M; Coêlho, A. G; Nunes, L. C. C; Oliveira, F. A. Fenilpropanoides: ferramentas para promoção da estabilidade genômica. UFPI. Boletim Informativo Geum, v. 9, n. 2, p. 50-58, abr/jun/2018. e-ISSN: 3536-4095
- [31] KORKINA, L. G. Phenylpropanoids as naturally occurring antioxidants: from plant defense to human health. **Cellular and Molecular Biology**, vol. 53, n. 1, p1 15-25, 2007.
- [32] SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5 Ed..; Ed. UFRGS, 1104 p. 2003.
- [33] <http://comexstat.mdic.gov.br/pt/home>, acesso em 13.09.2023
- [34] <https://www.trademap.org/Index.aspx>, acesso em 14.09.2023
- [35] <https://comtradeplus.un.org/>, acesso em 13.09.2023
- [36] M. P. C. Van Leewen, D. E. Slot, G. A. Van der Weijden, 'Essential oils compared to chlorhexidine with respect to plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review', *J. Periodontol.* **2011**, *82*, 174–194.
- [37] M. Balouiri, M. Sadiki, S. K. Ibnsouda, 'Methods for in vitro evaluation antimicrobial activity: a review', *J. Pharm. Anal.* **2016**, *6*, 71–79.
- [38] M. A. Pfaller, D. J. Sheehan, J. H. Rex, 'Determination of fungicidal activities against yeast and molds: lessons learned from bactericidal testing and the need for standardization', *Clin. Microbiol. Rev.* 2004, *17*, 268–280.
- [39] J. L. Rios, M. C. Recio, 'Medicinal plants and antimicrobial activity', *J. Ethnopharmacol.* 2005, *100*, 80–84.
- [40] M. Saleem, M. Nazir, M. S. Ali, H. Hussain, Y. S. Lee, N. Riaz, A. Jabbar, 'Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates', *Nat. Prod. Rep.* 2010, *27*, 238–254.

- [41] E. G. Alves, A. H. C. Vinholis, L. A. Casemiro, N. A. J. C. Furtado, M. L. A. Silva, W. R. Cunha, C. H. G. Martins, 'Comparative study of screening techniques for antibacterial activity evaluation of plant crude extracts and pure compounds', *Quim. Nova* **2008**, 31, 1224–1229.
- [42] B. R. Silva, V. A. Freitas, L. G. Nascimento-Neto, V. A. Carneiro, F. V. S. Arruda, A. S. W. Aguiar, B. S. Cavada, E. H. Teixeira, 'Antimicrobial peptide control of pathogenic microorganisms of the oral cavity: a review of the literature', *Peptides* **2012**, 36, 315–321.
- [43] Y. Wang, Y. Zhang, Y. Q. Shi, X. H. Pan, Y. H. Lu, P. Cao, 'Antibacterial effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) bark essential oil on *Porphyromonas gingivalis*', *Microb. Pathog.* 2018, 116, 26–32.
- [44] P. Ramak, G. R. Talei, 'Chemical composition, cytotoxic effect and antimicrobial activity of *Stachys koelzii* Rech.f. essential oil against periodontal pathogen *Prevotella intermedia*', *Microb. Pathog.* 2018, 124, 272–278.
- [45] T.-S. Yang, M.-L. Liou, T.-F. Hu, C.-W. Peng, T.-T. Liu, 'Antimicrobial activity of the essential oil of *Litsea cubeba* cariogenic bacteria', *J. Essent. Oil Res.* 2013, 25, 120–128.
- [46] A. Abbaszadegan, A. Gholami, Y. Ghahramani, R. Ghareghan, M. Ghareghan, A. Kazemi, A. Iraj, Y. Ghasemi, 'Antimicrobial and cytotoxic activity of *Cuminum cyminum* as an intracanal medicament compared to chlorhexidine gel', *Iran Endod. J.* 2016, 11, 44–50.
- [47] Y. Zhang, Y. Wang, X. Zhu, P. Cao, S. Wei, Y. Lu, 'Antibacterial and antibiofilm activities of eugenol from essential oil of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry (clove) leaf against periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*', *Microb. Pathog.* 2017, 113, 396–402.
- [48] B. Azzimonti, A. Cochis, M. E. Beyrouthy, M. Iriti, F. Uberti, R. Sorrentino, M. M. Landini, L. Rimondini, E. M. Varoni, 'Essential oil from berries of Lebanese *Juniperus excelsa* M. Bieb displays similar antibacterial activity to chlorhexidine but higher cytocompatibility with human oral primary cells', *Molecules* 2015, 20, 9344–9357.

- [49] G. Schott, S. Liesegang, F. Gaunitz, A. Gless, S. Basche, C. Hannig, K. Speer, 'The chemical composition of the pharmacologically active *Thymus* species, its antibacterial activity against *Streptococcus mutans* and the antiadherent effects of *T. vulgaris* on the bacterial colonization of the In Situ pellicle', *Fitoterapia* 2017, 121, 118–128.
- [50] M. Khan, H. Z. Alkathlan, S. T. Khan, 'Antibiotic and antibiofilm activities of *Salvadora persica* L. essential oils against *Streptococcus mutans*: a detailed comparative study with chlorhexidine digluconate', *Pathogens* 2020, 9, 66.
- [51] S. Meng, L. Zhao, H. Yang, Y. Wu, Y. Ouyang, 'Prevalence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in Chinese chronic periodontitis patients and periodontally healthy adults', *Quintessence Int.* 2009, 40, 53–60.
- [52] L. Harkat-Madouri, B. Asma, K. Madani, Z. Bey-Ould Si Said, P. Rigou, D. Grenier, H. Allalou, H. Remini, A. Adjaoud, L. Boulekbache-Makhlouf, 'Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of *Eucalyptus globulus* from Algeria', *Ind. Crops Prod.* 2015, 78, 148–153.
- [53] A. Tofino-Rivera, M. Ortega-Cuadros, D. Galvis-Pareja, H. Jimenez-Rios, L. J. Merini, M. C. Martinez-Pabon, 'Effect of *Lippia alba* and *Cymbopogon citratus* essential oils on biofilms of *Streptococcus mutans* and cytotoxicity in CHO cells', *J. Ethnopharmacol.* 2016, 194, 749–754.
- [54] L. C. Cunha, S. A. de Moraes, C. H. Martins, M. M. Martins, R. Chang, F. J. de Aquino, A. de Oliveira, S. Moraes Tda, F. C. Machado, C. V. da Silva, E. A. do Nascimento, 'Chemical composition, cytotoxic and antimicrobial activity of essential oils from *Cassia bakeriana* Craib. against aerobic and anaerobic oral pathogens', *Molecules* 2013, 18, 4588–4598.
- [54] N. I. Melo, C. E. de Carvalho, L. Fracarolli, W. R. Cunha, R. C. Veneziani, C. H. Martins, A. E. Crotti, 'Antimicrobial activity of the essential oil of *Tetradenia riparia* (Hochst.) Codd. (Lamiaceae) against cariogenic bacteria', *Braz. J. Microbiol.* 2015, 46, 519–525.
- [55] V. P. da Silva, C. C. F. Alves, M. L. D. Miranda, L. C. Bretanha, M. P. Balleste, G. A. Micke, E. V. Silveira, C. H. G. Martins, M. A. L. V. Ambrosio, T. de Souza

Silva, D. C. Tavares, L. G. Magalhães, F. G. Silva, M. B. Egea, 'Chemical composition and in vitro leishmanicidal, antibacterial and cytotoxic activities of essential oils of the Myrtaceae family occurring in the Cerrado biome', *Ind. Crops Prod.* 2018, 123, 638–645.

[56] T. M. Vieira, H. J. Dias, T. C. T. Medeiros, C. O. Grundmann, M. Groppo, V. C. G. Heleno, C. H. G. Martins, W. R. Cunha, A. E. M. Crotti, E. O. Silva, 'Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Artemisia absinthium* Asteraceae leaves', *J. Essent. Oil-Bear. Plants* 2017, 20, 123–131.

[57] O. Choi, S. K. Cho, J. Kim, C. G. Park, J. Kim, 'In Vitro antibacterial activity and major bioactive components of *Cinnamomum verum* essential oils against cariogenic bacteria, *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*', *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2016, 6, 308–314.

[58] R. S. Lemes, C. C. F. Alves, E. B. B. Estevam, M. B. Santiago, C. H. G. Martins, T. Santos, A. E. M. Crotti, M. L. D. Miranda, 'Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from *Citrus aurantifolia* leaves and fruit peel against oral pathogenic bacteria', *Ann. Acad. Bras. Cienc.* 2018, 90, 1285–1292.

[59] K. H. Lee, B. S. Kim, K. S. Keum, H. H. Yu, Y. H. Kim, B. S. Chang, J. Y. Ra, H. D. Moon, B. R. Seo, N. Y. Choi, Y. O. You, 'Essential oil of *Curcuma longa* inhibits *Streptococcus mutans* biofilm formation', *J. Food Sci.* 2011, 76, H226–230.

[60] J. W. A. Bezerra, A. R. Costa, M. A. Freitas, F. C. Rodrigues, M. A. Souza, A. R. P. Silva, A. T. L. Santos, K. V. Linhares, H. D. M. Coutinho, J. R. L. Silva, M. F. B. Morais-Braga, 'Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants', *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2019, 65, 58–64.

[61] A. Abbaszadegan, A. Gholami, H. Mirhadi, M. Saliminasab, A. Kazemi, M. R. Moein, 'Antimicrobial and cytotoxic activity of *Ferula gummosa* plant essential oil compared to NaOCl and CHX: a preliminary In Vitro study', *Restor. Dent. Endod.* 2015, 40, 50–57.

- [62] H. N. Veras, F. F. Rodrigues, M. A. Botelho, I. R. Menezes, H. D. Coutinho, J. G. da Costa, 'Antimicrobial effect of *Lippia sidoides* and thymol on *Enterococcus faecalis* biofilm of the bacterium isolated from root canals', *Sci. World J.* 2014, 2014, 471580.
- [63] H. J. Harzallah, B. Kouidhi, G. Flamini, A. Bakhrouf, T. Mahjoub, 'Chemical composition, antimicrobial potential against cariogenic bacteria and cytotoxic activity of Tunisian *Nigella sativa* essential oil and thymoquinone', *Food Chem.* 2011, 129, 1469–1474.
- [64] E. J. Crevelin, S. C. Caixeta, H. J. Dias, M. Groppo, W. R. Cunha, C. H. Martins, A. E. Crotti, 'Antimicrobial activity of the essential oil of *Plectranthus neochilus* against cariogenic bacteria', *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2015, 2015, 102317. A. L. B. Dias, H. R. F. Batista, E. B. B. Estevam, C. C. F. Alves,
- [65] M. R. Forim, H. D. Nicolella, R. A. Furtado, D. C. Tavares, T. S. Silva, C. H. G. Martins, M. L. D. Miranda, 'Chemical composition and In Vitro antibacterial and antiproliferative activities of the essential oil from the leaves of *Psidium myrtoides* O. Berg (Myrtaceae)', *Nat. Prod. Res.* 2018, 33, 2566–2570.
- [66] K. Rhayour, T. Bouchikhi, T. A. Elaraki, K. Sendide, A. Remmal, 'The mechanism of bactericidal action of oregano and clove essential oil on *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*', *J. Essent. Oil Res.* 2003, 15, 356–362.
- [67] I. P. Sousa, D. A. Chagas-Paula, R. F. J. Tiossi, E. d. O. Silva, M. A. Miranda, R. B. de Oliveira, A. C. C. Spadaro, J. K. Bastos, N. A. J. C. Furtado, F. B. Da Costa, 'Essential oils from *Tithonia diversifolia* display potent anti-oedematogenic effects and inhibit acid production by cariogenic bacteria', *J. Essent. Oil Res.* 2018, 31, 43–52.
- [68] R. Gonçalves, V. F. S. Ayres, C. E. Carvalho, M. G. M. Souza, A. C. Guimaraes, G. M. Correa, C. H. G. Martins, R. Takeara, E. O. Silva, A. E. M. Crotti, 'Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Vitex agnus castus* L. (Lamiaceae)', *Ann. Acad. Bras. Cienc.* 2017, 89, 2825–2832.

[69] Y. Sun, S. Chen, C. Zhang, Y. Liu, L. Ma, X. Zhang, 'Effects of sub-minimum inhibitory concentrations of lemon essential oil on the acid tolerance and biofilm formation of *Streptococcus mutans*', Arch. Oral Biol. 2018, 87, 235–241.

[70] Nascimento, E. V; et. Al. Ocorrências e usos da Família Piperaceae, em especial no Estado do Ceará: Revisão e nova identificação geográfica. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.8, n.1, p. 183-205 jan. 2022.

[71] GOMES, T. C. B. L. *Peperomia pelúcida* L. (H.B.K.): Caracterização, desenvolvimento e validação de metodologia para quantificação de flavonoides. 2011. 121p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.

[72] <https://www.mobot.org/mobot/research/apweb/welcome.html>, acesso em 15.09.2023

[73] GUIMARÃES, E. F. & GIORDANO, L. C. S. Piperaceae do Nordeste brasileiro I: estado do Ceará. Rodriguésia, v. 55, n. 84, p. 21-46. 2004.

[74] PEREIRA, R.C.A; MARINHO, J.T.S; SALES, F.; AZEVEDO K.S., 2000. Manejo e controle de plantas invasoras na cultura do café no Acre. Instruções técnicas. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - EMBRAPA: Acre, ISSN 0104-9038, nº 30, p. 1-3.

[75] Cabral , L. P.; Propagação de *Piper Marginatum* Jacq.: qualidade de luz na germinação in vitro de sementes e níveis de iluminação na estaquia.; Manaus, 2017. p. 11.

[76] CHAVES, F.C.M.; CUNHA, A.L.B; BATISTA, A.C.; HIDALGO, A.F. Caracterização e germinação de sementes de *Piper hispidum* Sw., *Piper marginatum* Jacq. e *Piper tuberculatum* Jacq., 2014, Manaus, AM. Anais... III Congresso Brasileiro de Recursos Genéticos, Santos, São Paulo - SP.

[77] BRÚ, J. & GUZMAN, J. D. Folk medicine, phytochemistry and pharmacological application of *Piper marginatum*. Rev. bras. Farmacogn, Curitiba, v. 26, n. 6, nov./dec. 2016.

- [78] Andrade, H.E.A., Guimarães, E.F., Maia, J.G.S., 2009. Variabilidade química em óleos essenciais de espécies de Piper da Amazônia. FEC/UFPA, Belém.
- [79] FERREIRA, M. C.; LAMEIRA, O. A.; BARBOSA, R. K. da C.; CORDEIRO, I. M. C. C. Piper callosum: Elixir-paregórico., 2022.; p. 1078-1081.
- [80] ADAMS, R. P. Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry. 4.1 ed.: Allured publishing, 2017.
- [81] da Silva, J.K.R.; Silva, N.N.S.; Santana, J.F.S.; Andrade, E.H.A.; Maia, J.G.S.; Setzer, W.N. Phenylpropanoid-Rich Essential Oils of Piper Species from the Amazon and Their Antifungal and Anti-Cholinesterase Activities. Nat. Prod. Commun. 2016, 11, 1934578X1601101, doi:10.1177/1934578X1601101233.
- [82] Alves, C.M.G.; Nogueira, J.N.; Luz, J.G.R.; Chaves, F.C.M.; Tavares-Dias, M. Essential Oil of Piper callosum, Piper hispidum and Piper marginatum (Piperaceae) Possesses in vitro Efficacy against Monogeneans of Colossoma macropomum (Tambaqui). Aquac. Res. 2021, 52, 6107–6116, doi:10.1111/are.15473.
- [83] De Díaz, A.; Díaz, P.; Cardoso, H. Volatile Constituents of Peperomia subespatulata. Planta Med. 1988, 54, 92–93, doi:10.1055/s-2006-962356.
- [84] Verma, R.S.; Padalia, R.C.; Goswami, P.; Chauhan, A. Essential Oil Composition of Peperomia pellucida (L.) Kunth from India. J. Essent. Oil Res. 2015, 27, 89–95, doi:10.1080/10412905.2014.982878.
- [85] François, T.; Michel, J.D.P.; Vyry, W.N.A.; Fabrice, F.B.; Lambert, S.M.; Henri, A.Z.P.; Chantal, M. Composition and Antifungal Properties of Essential Oils from Five Plants Growing in the Mountainous Area of the West Cameroon. J. Essent. Oil Bear. Plants 2013, 16, 679–688, doi:10.1080/0972060X.2013.764205.
- [86] da Silva, M.H.L.; Zoghbi, M.D.G.B.; Andrade, E.H.A.; Maia, J.G.S. The Essential Oils of Peperomia Pellucida Kunth AndP. Circinnata link Var. circinnata. Flavour Fragr. J. 1999, 14, 312–314, doi:10.1002/(SICI)1099-1026(199909/10)14:5<312::AID-FFJ835>3.0.CO;2-B.

- [87] Macêdo, C.G.; Fonseca, M.Y.N.; Caldeira, A.D.; Castro, S.P.; Pacienza-Lima, W.; Borsodi, M.P.G.; Sartoratto, A.; da Silva, M.N.; Salgado, C.G.; Rossi-Bergmann, B.; et al. Leishmanicidal Activity of *Piper marginatum* Jacq. from Santarém-PA against *Leishmania amazonensis*. *Exp. Parasitol.* 2020, 210, 107847, doi:10.1016/j.exppara.2020.107847.
- [88] Autran, E.; Neves, I.; Da Silva, C.; Santos, G.; Camara, C.; Navarro, D. Chemical Composition, Oviposition Deterrent and Larvicidal Activities against *Aedes aegypti* of Essential Oils from *Piper marginatum* Jacq. (Piperaceae). *Bioresour. Technol.* 2009, 100, 2284–2288, doi:10.1016/j.biortech.2008.10.055.
- [89] de Souza, M.T.; de Souza, M.T.; Bernardi, D.; Krinski, D.; de Melo, D.J.; da Costa Oliveira, D.; Rakes, M.; Zarbin, P.H.G.; de Noronha Sales Maia, B.H.L.; Zawadneak, M.A.C. Chemical Composition of Essential Oils of Selected Species of *Piper* and Their Insecticidal Activity against *Drosophila suzukii* and *Trichopria anastrephae*. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2020, 27, 13056–13065, doi:10.1007/s11356-020-07871-9.
- [90] Formisano, C.; Delfino, S.; Oliviero, F.; Tenore, G.C.; Rigano, D.; Senatore, F. Correlation among Environmental Factors, Chemical Composition and Antioxidative Properties of Essential Oil and Extracts of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Collected in Molise (South-Central Italy). *Ind. Crops Prod.* 2015, 63, 256–263, doi:10.1016/j.indcrop.2014.09.042.
- [91] Goldbeck, J.C.; do Nascimento, J.E.; Jacob, R.G.; Fiorentini, Â.M.; da Silva, W.P. Bioactivity of Essential Oils from *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus urograndis* against Planktonic Cells and Biofilms of *Streptococcus mutans*. *Ind. Crops Prod.* 2014, 60, 304–309, doi:10.1016/j.indcrop.2014.05.030.
- [92] Gursoy, U.K.; Gursoy, M.; Gursoy, O.V.; Cakmakci, L.; Könönen, E.; Uitto, V.-J. Anti-Biofilm Properties of *Satureja Hortensis* L. Essential Oil against Periodontal Pathogens. *Anaerobe* 2009, 15, 164–167, doi:10.1016/j.anaerobe.2009.02.004.
- [93] Ouhayoun, J.P. Penetrating the Plaque Biofilm: Impact of Essential Oil Mouthwash. *J. Clin. Periodontol.* 2003, 30, 10–12, doi:10.1034/j.1600-051X.30.s5.4.x.

- [94] Gamboa, F.; Muñoz, C.-C.; Numpaque, G.; Sequeda-Castañeda, L.G.; Gutierrez, S.J.; Tellez, N. Antimicrobial Activity of *Piper marginatum* Jacq and *Ilex guayusa* Loes on Microorganisms Associated with Periodontal Disease. *Int. J. Microbiol.* 2018, 2018, 1–9, doi:10.1155/2018/4147383.
- [95] Salleh, W.M.N.H.W.; Ahmad, F.; Yen, K.H. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of *Piper muricatum* Blume (Piperaceae). *J. Essent. Oil Bear. Plants* 2014, 17, 1329–1334, doi:10.1080/0972060X.2014.960271.
- [96] Oliveira, T.A.S.; Santiago, M.B.; Santos, V.H.P.; Silva, E.O.; Martins, C.H.G.; Crotti, A.E.M. Antibacterial Activity of Essential Oils against Oral Pathogens. *Chem. Biodivers.* 2022, 19, e202200097, doi:10.1002/cbdv.202200097.
- [97] Leme, A.F.P.; Koo, H.; Bellato, C.M.; Bedi, G.; Cury, J.A. The Role of Sucrose in Cariogenic Dental Biofilm Formation-New Insight. *J. Dent. Res.* 2006, 85, 878–887, doi:10.1177/154405910608501002.
- [98] Philip, N.; Bandara, H.M.H.N.; Leishman, S.J.; Walsh, L.J. Inhibitory Effects of Fruit Berry Extracts on *Streptococcus mutans* Biofilms. *Eur. J. Oral Sci.* 2019, 127, 122–129, doi:10.1111/eos.12602.
- [99] Vieira, T.M.; Dias, H.J.; Medeiros, T.C.T.; Grundmann, C.O.; Groppo, M.; Heleno, V.C.G.; Martins, C.H.G.; Cunha, W.R.; Crotti, A.E.M.; Silva, E.O. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of *Artemisia absinthium* Asteraceae Leaves. *J. Essent. Oil Bear. Plants* 2017, 20, 123–131, doi:10.1080/0972060X.2016.1257370.
- [100] Ramzi, H.; Ismaili, M.R.; Aberchane, M.; Zaanoun, S. Chemical Characterization and Acaricidal Activity of *Thymus satureioides* C. and *Origanum elongatum* E.M. (Lamiaceae) Essential Oils against *Varroa destructor* Anderson Trueman (Acari: Varroidae). *Ind. Crops Prod.* 2017, 108, 201–207, doi:10.1016/j.indcrop.2017.06.031.
- [101] Seneme, E.F.; dos Santos, D.C.; Silva, E.M.R.; Franco, Y.E.M.; Longato, G.B. Pharmacological and Therapeutic Potential of Myristicin: A Literature Review. *Molecules* 2021, 26, 5914, doi:10.3390/molecules26195914.

- [102] Tajkarimi, M.M.; Ibrahim, S.A.; Cliver, D.O. Antimicrobial Herb and Spice Compounds in Food. *Food Control* 2010, 21, 1199–1218, doi:10.1016/j.foodcont.2010.02.003.
- [103] Alizadeh, A.; Abdollahzadeh, H. Essential Oil Constituents and Antimicrobial Activity of *Pycnocycla bashagardiana* Mozaff. from Iran. *Nat. Prod. Res.* 2017, 31, 2081–2084, doi:10.1080/14786419.2016.1274890.
- [104] Rameshkumar, K.B.; Nandu, T.G.; Anu Aravind, A.P.; Mathew, S.P.; Shiburaj, S. Chemical Composition and FtsZ GTPase Inhibiting Activity of the Essential Oil of *Piper sarmentosum* from Andaman Islands, India. *J. Essent. Oil Res.* 2017, 29, 430–435, doi:10.1080/10412905.2017.1303405.
- [105] Glamoclija, J.M.; Sokovic, M.D.; Šiljegovic, J.D.; Ristic, M.S.; Ciric, A.D.; Grubišic, D. V. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Echinophora spinosa* L. (Apiaceae) Essential Oil. *Rec. Nat. Prod.* 2011, 5, 319–323.
- [106] Angioni, A.; Barra, A.; Russo, M.T.; Coroneo, V.; Dessí, S.; Cabras, P. Chemical Composition of the Essential Oils of *Juniperus* from Ripe and Unripe Berries and Leaves and Their Antimicrobial Activity. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 3073–3078, doi:10.1021/jf026203j.