

Óxido de Zinco e Eugenol (ZOE) com Piperina na Farmacologia Aplicada à Odontologia: prospecção tecnológica para um panorama inovador

Zinc Oxide and Eugenol (ZOE) with Piperine in Pharmacology Applied to Dentistry: technological prospection for an innovative overview

Humbérila da Costa e Silva Melo^{1,2}

Robson Almeida Borges de Freitas²

José Luiz Silva Sá³

Antônio Martins de Oliveira Júnior⁴

Danniel Cabral Leão Ferreira^{3,5}

¹Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

²Instituto Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil

³Universidade Estadual do Piauí, Teresina, PI, Brasil

⁴Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, Brasil

⁵Faculdade de Ciências Médicas, Teresina, PI, Brasil

Resumo

O Óxido de Zinco – Eugenol (ZOE) é amplamente utilizado como material restaurador terapêutico odontológico. No entanto, estudos indicam que o ZOE tem poucas propriedades mecânicas e alta citotoxicidade em relação às células-tronco da polpa dental humana. O objetivo deste trabalho é efetuar a prospecção tecnológica sobre o composto Óxido de Zinco e Eugenol com adição de Piperina. Na construção desta pesquisa, empregaram-se as bases de patentes da European Patent Office (Espacenet), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) para coletar e analisar as informações relativas ao tema abordado. Foram utilizados os termos: ZnO, ZOE, Zinc Oxide, Eugenol, Óxido de Zinco, Piperina e Piperine. Os resultados demonstraram que a inovação proposta ainda é de conhecimento restrito, pois não foram encontradas patentes que utilizem o ZOE com a adição da Piperina. Embora reconhecidos os aspectos curativos dos componentes, a combinação citada é uma novidade.

Palavras-chave: Piperina. Óxido de Zinco e Eugenol (ZOE). Farmacologia.

Abstract

Zinc Oxide – Eugenol (ZOE) is widely used as a dental therapeutic restorative material. However, studies indicate that ZOE has few mechanical properties and high cytotoxicity relative to human dental pulp stem cells. The objective of this work is to make the technological prospecting on the compound Zinc Oxide-Eugenol with the addition of Piperine. In the construction of this research, the patent bases of the European Patent Office (Espacenet), the United States Patent and Trademark Office (USPTO) and the Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) were used to collect and analyze the information related to the subject. Was used the terms: ZnO, ZOE, Zinc Oxide, Eugenol, Zinc Oxide, Piperine and Piperine. The results showed that the proposed innovation is still of limited knowledge, because there are no patents using ZOE with the addition of Piperine were found. Although the healing aspects of the compound are recognized, the combination mentioned is new.

Keywords: Piperine. Zinc Oxide – Eugenol (ZOE). Pharmacology.

Área Tecnológica: Biotecnologia. Farmacologia. Propriedade Intelectual.



1 Introdução

A odontologia carece de fármacos para a condução de seus procedimentos cirúrgicos e curativos e podem ser citados os restauradores provisórios e definitivos, anestésicos, analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos. Entre os diversos produtos considerados restauradores provisórios no mercado da odontologia, o Óxido de Zinco e Eugenol (ZOE) é um dos mais utilizados e foi recomendado por Sweet em 1930 (MORTAZAVI; MESBAHI, 2004). Isso se deve à facilidade do preparo, manipulação e eficácia na finalidade a que é destinado.

Esse tipo de material é de suma importância na odontologia porque garante a manutenção da assepsia, tratamento microbiano e anti-inflamatório aliado à proteção do dente ao ataque de novos contaminantes durante o tratamento. De fato, a ação da mistura ZOE abre um campo de estudo para melhoria dos tratamentos pré-cirúrgicos em odontologia, o que leva à possibilidade de serem testadas novas moléculas com potencial antibacteriano e anti-inflamatório capazes de serem misturadas de forma homogênea ao ZnO, gerando aderência ao dente aliada à ação medicamentosa.

Tratando-se mais especificamente do Eugenol, que é definido como um composto aromático que está presente especialmente nos cravos e que possui um efeito anestésico marcante, sendo amplamente utilizado na odontologia. Assim como o Eugenol, moléculas a partir de produtos naturais como a Piperina (*Piper nigrum* L.) têm ação anti-inflamatória, analgésica e antimicrobiana que pode auxiliar o curativo em problemas dentários. Além disso, não há implicações químicas para a mistura com o já conhecido Óxido de Zinco (ZnO), material utilizado como suporte do Eugenol em preenchimentos dentários temporários.

A Piperina é uma amida natural abundante nos frutos de *Piper nigrum* e também se encontra presente em diferentes espécies do gênero *Piper* (SEMLER; GROSS, 1998 *apud* FERREIRA, 2012). O *P. nigrum* é usado principalmente como condimento e é popularmente conhecido no Brasil como pimenta-do-reino. Seu principal alcaloide, a Piperina, possui variada atividade biológica, na qual se a ação anti-inflamatória (LEE; SHIN; WOO, 1984; MUJUNDAR *et al.*, 1990; STÖHR *et al.*, 2001 *apud* CARDOSO, 2005), antimicrobiana (REDDY *et al.*, 2004) e a biodisponibilidade de fármacos (CHAUDHRY; TARIQ, 2006; KHAN *et al.*, 2010; SIMAS *et al.*, 2007 *apud* CARNEVALLI, 2013).

Justifica-se a aplicação deste estudo pela necessidade de desenvolver novas alternativas para a criação de medicamentos de larga utilização, com criação de patentes que possam alavancar o conhecimento tecnológico, científico e melhorar a economia do país. Com o estudo espera-se patentear a inovação e, posteriormente, realizar a transferência dessa tecnologia para que a comunidade usufrua dos resultados da pesquisa. A investigação das ações biológicas de novas moléculas pode nortear outros estudos específicos para a utilização destes novos materiais na odontologia, como uma opção viável e mais eficaz aos medicamentos (ZOE) já existentes.

2 Revisão de Literatura

A fundamentação da temática baseou-se nos aspectos descritos na literatura para a piperina, assim como para o composto óxido de zinco-eugenol. A seção aborda as atividades

biológicas e as aplicações do ZOE e, em seguida, a piperina e suas características de interesse para o presente estudo.

2.1 Atividades Biológicas e Aplicações do Óxido de Zinco e Eugenol

O composto formado por Óxido de Zinco e Eugenol é utilizado, em alguns casos, para fixação provisória em tratamentos de restauração definitiva na odontologia. Alguns requisitos são necessários para esse tipo de cimento provisório, como: requisitos biológicos (biocompatibilidade), físicos (resistência mecânica baixa) e ser de fácil manipulação.

Estudo realizado com o Eugenol, provou que ele inibe a ação do P2X3, um receptor de dor que se expressa no gânglio trigêmeo, confirmando o seu efeito analgésico (LI *et al.*, 2008). Um estudo *in vitro* revelou que o Eugenol influencia na função macrofágica por prejudicar a capacidade de adesão e modular reações imunes e inflamatórias na polpa dentária e em tecidos periapicais (SEGURA; JIMENEZ-RUBIO, 1998 *apud* MOURA; RABELLO; PEREIRA, 2013).

Sobre os efeitos antibacterianos, estudos revelam que o ZOE tem bons resultados inibitórios sobre o *Streptococcus mutans*, um dos grandes causadores de cáries dentária, indicando que o material tem potencial para prevenção de cáries secundárias (LI *et al.*, 2008 *apud* MOURA; RABELLO; PEREIRA, 2013). É possível que o Eugenol apresente propriedade antibacteriana pela inibição da síntese de enzimas extracelulares e ruptura da estrutura da parede celular dos microrganismos que tiver contato (KAMATOU; VERMAAK; VILJOEN, 2012 *apud* SILVA, 2014), e, assim sendo, a célula perderá íons e outros componentes intracelulares, especialmente as proteínas, resultando em morte celular. Beraldo *et al.* (2013) observou que óleos essenciais como o Eugenol podem ser aplicados como princípio ativo de sanitizantes para inibição microbiana em baixas concentrações. Esse estudo reforça a indicação de que o Eugenol em menores concentrações já apresenta resultados positivos contra microrganismos em geral, tendo inclusive várias aplicações industriais.

Quanto ao uso do Óxido de Zinco, Nogueira *et al.* (2017) realizaram um estudo com nanopartículas de Óxido de Zinco e comprovaram que este tem eficiência antibacteriana contra a bactéria *Escherichia coli* na concentração a partir de 50mg.L⁻¹. O ZOE também é considerado um material de base adequado para restaurações de resina composta (HE; PURTON; SWAIN, 2010).

2.2 Piperina

A Piperina, N-[5(1,3-benzodioxola-4-il-1-oxo-penta-2E,4E-dienil)] piperidina (BUTLER, 2008 *apud* FERREIRA *et al.*, 2012), é uma das principais amidas alcaloides que é encontrada na espécie *Piper nigrum* L. popularizada como pimenta-preta ou pimenta-do-reino (BOMTEMPO, 2007; PISSINATEM, 2006 *apud* CARNEVALLI, 2013). A planta da família Piperaceae é do tipo trepadeira, perene, arbustífera, de origem Indiana (PISSINATE, 2006 *apud* CARNEVALLI, 2013) e foi introduzida no Brasil no século XVII por escravos (EMBRAPA, 2004).

Conforme aponta o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2016, o segundo maior produtor de pimenta-preta no Brasil foi o Espírito Santo, que produziu 12,8 mil toneladas com rendimento de 1.880kg/hectares (VINHA; LIMA; SECUNDINO, 2017). Segundo a Associação dos Exportadores, o Brasil está entre os quatro países que mais produzem e ex-

portam pimenta-do-reino: em 2016 foram 45 mil toneladas, dado que difere daquele do IBGE, que aponta uma produção de 54 mil toneladas (EMBRAPA, 2017). Os estados do Pará, Espírito Santo e Bahia são, nessa ordem, os maiores produtores no Brasil.

Entre as diversas atividades biológicas da Piperina, destaca-se a ação antimicrobiana (REDDY *et al.* 2004), anti-inflamatória (PRADEEP; KUTTAN, 2004) e o aumento na biodisponibilidade de fármacos (OLIVEIRA; ALENCAR-FILHO; VASCONCELOS, 2014). No estudo realizado por Reddy *et al.* (2004), foram encontrados compostos ativos contra *Bacillus subtilis*, *Bacillus sphaericus*, *Staphylococcus aureus* (Gram positivas) e *Klebsiella aerogenes* e *Chromobacterium violaceum* (Gram negativas).

Conforme apontam Pradeep e Kuttan (2004), a Piperina em determinadas concentrações inibiu a invasão da matriz de colágeno das células de melanoma. E ainda segundo Mueller, Hobiger e Jungbauer (2010 *apud* ZARAI *et al.*, 2013), a pimenta-preta estimula a produção de uma citocina anti-inflamatória (IL-10). Wang-Sheng *et al.* (2017), em estudo realizado sobre a atuação da Piperina nas respostas inflamatórias por lipopolissacarídeos em micrógliã BV2 concluiu que a Piperina é promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

A toxicidade que a substância pode causar aos organismos é uma das características importantes para a avaliação da dosagem do composto. Cardoso *et al.* (2005), em estudo sobre o efeito tóxico da Piperina isolada da pimenta do reino em camundongos (*Mus musculus*), verificaram que a Piperina utilizada na dose de 2,0 mg/kg, via *i.p.* não apresentou efeitos colaterais, alterações macroscópicas ou microscópicas nos órgãos e tecidos analisados, com ausência de toxicidade para fígado e rim.

Ainda sobre toxicidade, Ren e Liang (2018), em estudo sobre a ação anti-inflamatória da Piperina, testaram os potenciais efeitos citotóxicos nas células ATDC5 e observaram que 10, 30 e 50 µg/ml de tratamento com Piperina não tiveram influência significativa na viabilidade das células ATDC5 de murinos. Quando testados os efeitos imunotoxicológicos da Piperina em camundongos Swiss machos, os resultados indicaram que, para as doses utilizadas (1,12, 2,25 ou 4,5mg/kg), não foram obtidos efeitos tóxicos evidentes e o fígado ganhou peso normalmente (DOGRA *et al.*, 2004). Assim, Gagini *et al.* (2010) utilizaram a dosagem de 1,12mg/kg, a administraram via oral em ratos para observar seu efeito contra intoxicação por aflatoxinas e observaram que produziu uma queda notável nas lesões hepáticas e inibiu o efeito tóxico da aflatoxina nos glóbulos brancos, ou seja, sugere-se que a Piperina é um agente químico potencial contra a toxicidade das aflatoxinas.

Um teste de micronúcleo para avaliar um possível efeito genoprotetor da Piperina foi realizado por Selvendiran *et al.* (2005) com camundongos Swiss. No estudo eles usaram as concentrações de 25, 50 e 75mg/kg de Piperina durante cinco dias consecutivos e todas as doses tiveram efeito eficaz significativo contra a genotoxicidade, inibindo a mutagênese induzida.

3 Metodologia

Como procedimentos metodológicos para realizar a prospecção tecnológica, têm-se:

1. Busca nas bases de patentes da European Patent Office (Espacenet), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

2. Realização de busca avançada por termos.
3. Análise dos resultados, criação de gráficos e tabelas com os dados encontrados.

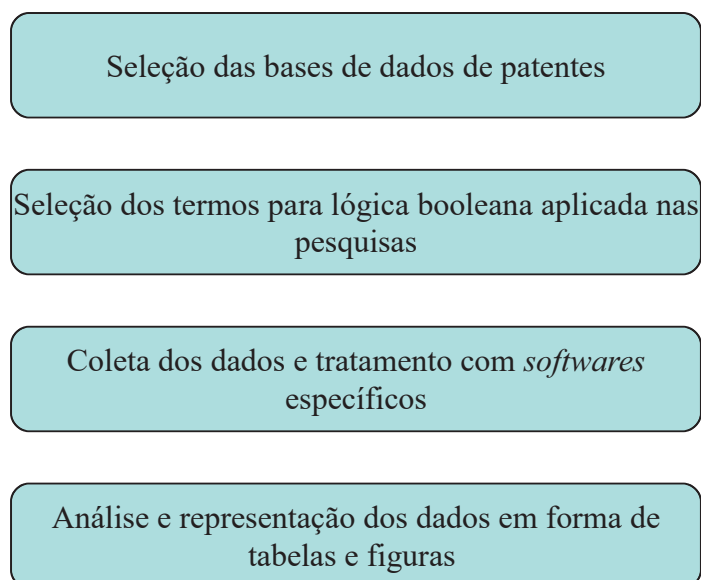
Nas bases do Espacenet e USPTO, os termos utilizados para a pesquisa foram: ZnO, ZOE, *Zinc Oxide*, Eugenol, Óxido de Zinco, Piperina e *Piperine*. As bases utilizadas dão a alternativa de pesquisas booleanas com o uso de conectores lógicos. Nos campos de buscas foram inseridos os seguintes termos: (ZnO or ZOE) and (“zinc oxide-eugenol” or “Zinc Oxide and Eugenol”) para buscar as patentes que contivessem o composto Óxido de Zinco e Eugenol sem a Piperina. Após essa busca, foram inseridos os termos: (((ZnO OR ZOE) AND (“zinc oxide-eugenol” OR “Zinc Oxide and Eugenol”)) AND piperine) para buscar patentes com a adição de Piperina no composto ZOE.

Por conseguinte, foi feita a pesquisa pelos termos: *piperine* e *piperine and eugenol*, para buscar patentes com o uso da Piperina e da Piperina com Eugenol. Todas as pesquisas foram feitas buscando os termos no título (*title*) e no resumo (*abstract*).

Nas bases do INPI foram pesquisadas as seguintes palavras: “ÓXIDO DE ZINCO EUGENOL PIPERINA” na primeira busca e “ÓXIDO DE ZINCO E EUGENOL” na segunda busca. Os termos foram buscados no Resumo e contendo todas as palavras.

Após a coleta dos dados e com a utilização do aplicativo Excel foi possível filtrar as patentes por ano de publicação, país de origem e classificação internacional de patentes. Os dados de patentes duplicados foram excluídos. A metodologia está esquematizada na Figura 1.

Figura 1 – Esquema da metodologia utilizada na pesquisa



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2019)

A Classificação Internacional de Patentes (IPC) utilizada neste estudo é a disponibilizada no *site* do INPI, conforme mostra a Figura 2.

Figura 2 – Classificação Internacional de Patentes

+	A	SEÇÃO A — NECESSIDADES HUMANAS
+	B	SEÇÃO B — OPERAÇÕES DE PROCESSAMENTO; TRANSPORTE
+	C	SEÇÃO C — QUÍMICA; METALURGIA
+	D	SEÇÃO D — TÊXTEIS; PAPEL
+	E	SEÇÃO E — CONSTRUÇÕES FIXAS
+	F	SEÇÃO F — ENGENHARIA MECÂNICA; ILUMINAÇÃO; AQUECIMENTO; ARMAS; EXPLOÇÃO
+	G	SEÇÃO G — FÍSICA
+	H	SEÇÃO H — ELECTRICIDADE

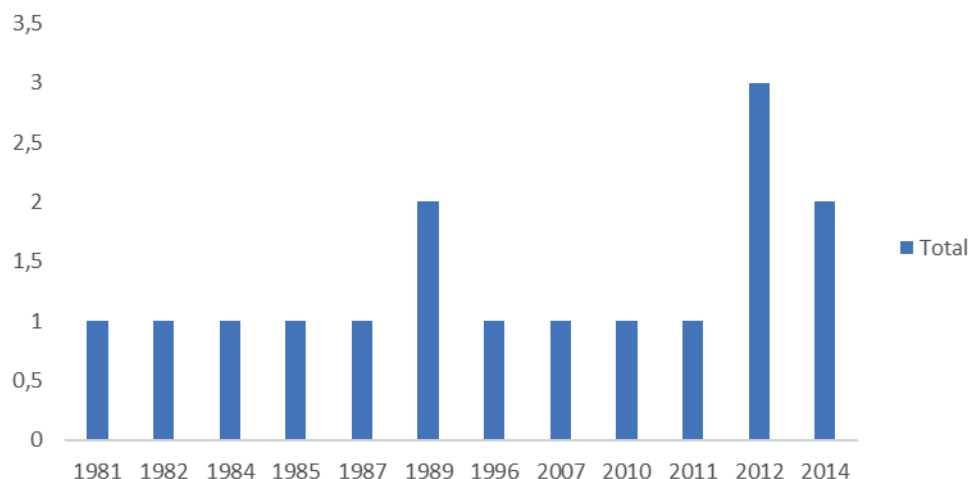
Fonte: Elaborada pelos autores com base no *site* do INPI (2019)

4 Resultados e Discussão

Nos resultados da prospecção tecnológica nas bases da USPTO, há o seguinte.

Quando os termos buscados foram sobre o composto de Óxido de Zinco e Eugenol, obteve-se o retorno de 16 patentes. As patentes foram publicadas a partir do ano de 1981 e chegaram até o ano de 2014, conforme a Figura 3.

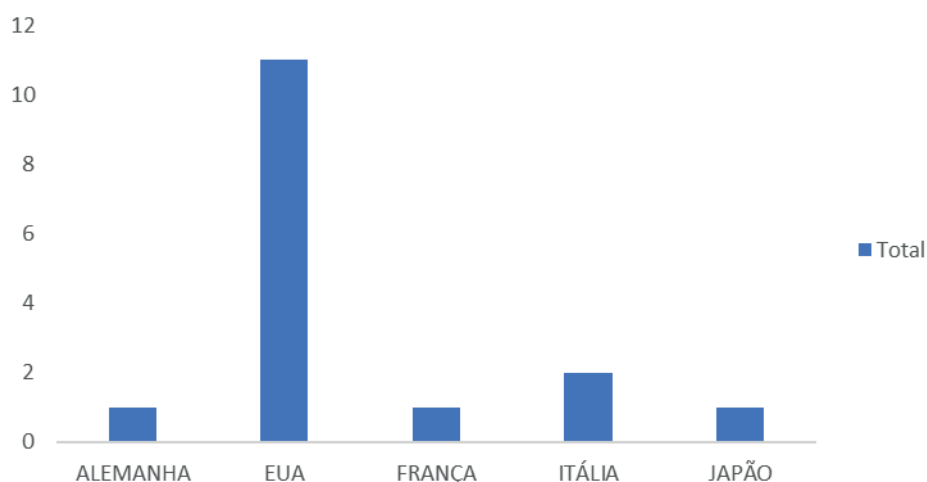
Figura 3 – Patentes por ano – USPTO



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados da pesquisa (2019)

Pela base da USPTO, os países que mais depositaram estão explícitos na Figura 4. Estados Unidos da América foi o país que mais depositou.

Figura 4 – Origem dos depósitos



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados da pesquisa (2019)

A publicação de 1981 tem como título: *Surgical Cement Composition*. Essa publicação é originária dos Estados Unidos da América e é descrita em seu resumo como um cimento cirúrgico de solução aquosa e moldável, com aplicação particular para dentes. Pode-se observar que, por ser a patente mais antiga, é o documento que dá início à proteção dos inventos relacionados com o ZOE.

Os Estados Unidos possuem o maior número de depósitos na USPTO e acredita-se que o país teve um maior interesse no desenvolvimento de patentes relacionadas ao uso do ZOE, porém, por se tratar de um escritório de patentes norte-americano, o número por ser influenciado por esse fator. As patentes encontradas na USPTO são particularmente voltadas para a área da Odontologia.

Quanto à classificação das patentes encontradas na pesquisa às bases da USPTO, a Tabela 1 mostra a quantidade de patentes por sua classificação internacional depositada. Cada patente pode optar por mais de uma classificação a que se enquadra. Nota-se que as duas classificações mais escolhidas foram as relacionadas com necessidades humanas de higiene odontológica e médica.

Tabela 1 – Informações sobre a classificação internacional das patentes encontradas

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (IPC)	TOTAL
A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas)	31
A61C (odontologia; aparelhos ou métodos para higiene oral ou higiene dental)	17
A61P (atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais)	4
B29C (moldagem ou união de matérias plásticas)	4
C08L (composições de compostos macromoleculares)	3
A61L (métodos ou aparelhos para esterilizar materiais ou objetos em geral; desinfecção, esterilização ou desodorização do ar; curativos, etc.)	3
C09K (materiais para aplicações diversas)	2

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (IPC)	TOTAL
C08K (uso de substâncias inorgânicas ou orgânicas não macromoleculares como ingredientes de composições)	2
C01B (elementos não metálicos)	2
A61B (diagnóstico; cirurgia; identificação)	1
G03F (produção fotomecânica de superfícies texturizadas ou estampadas)	1
C08G (compostos macromoleculares obtidos por reações)	1
Total Geral	71

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados da pesquisa (2019)

Nas buscas relacionando a Piperina ao Eugenol nas bases da USPTO, foram encontrados 367 resultados, no entanto, quando os termos inseridos nas bases da USPTO relacionaram o ZOE com a Piperina, não foi encontrado nenhum resultado. Observa-se que a quantidade de patentes de Óxido de Zinco e Eugenol como medicamento para a Odontologia confirma o interesse científico na sua utilização, e que, segundo Mortazavi e Mesbahi (2004), após 1930, foi bastante utilizado e teve sua composição, preparo e indicações modificados após estudos científicos de seus efeitos.

Quando os termos buscados foram sobre o composto de Óxido de Zinco e Eugenol, obteve-se o retorno de duas patentes nos resultados encontrados nas bases da ESPACENET, conforme mostra o Quadro 1. Ambas patentes descritas na Tabela 2 estão classificadas com finalidade higiênica, odontológica e médica.

Quadro 1 – Patentes encontradas na Espacenet – ZnO e Eugenol

PAÍS DA PATENTE	CLASSIFICAÇÃO IPC	ANO
China	A61K (Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas)	2018
Alemanha	A61K (Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas)	1992

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo com dados da pesquisa (2019)

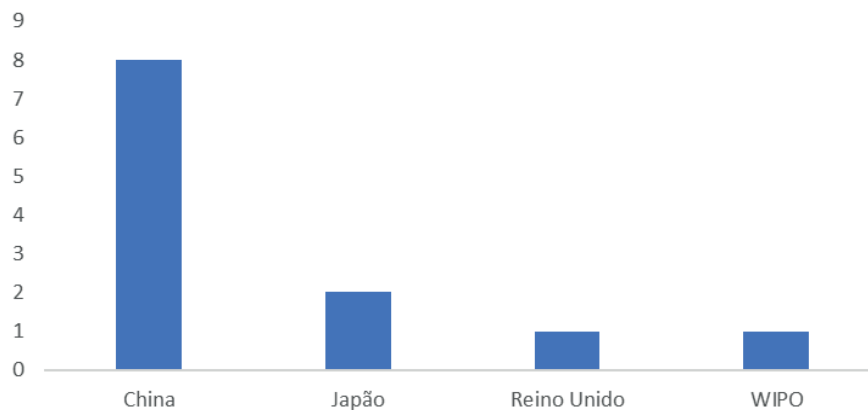
A patente da Alemanha é descrita como sendo uma formulação do cimento de Óxido de Zinco e Eugenol com melhorias de resistência à pressão, tempo de endurecimento melhorado e menor solubilidade em água. Pode-se observar que essa patente buscava melhorar os efeitos desse cimento para que fosse mais adequado para o uso odontológico. Logo após, a patente da China descreve uma pasta que promete efeitos melhores que o cimento de ZOE. A invenção relata que a pasta é composta por: Óxido de Zinco e Quelato de óleo de cravo, Iodofórmio e Hidróxido de Cálcio.

Quando relacionados os termos “eugenol e piperina”, encontraram-se 12 patentes (Figura 5), incluindo uma depositada na World Intellectual Property Organization (WIPO). Os depósitos relacionados com a WIPO são patentes que foram depositadas diretamente no órgão, que possui abrangência mundial. Essas patentes são descritas como produtos antibacterianos utilizados de maneiras diversas e descrevem as substâncias como botânicas, visto serem substâncias derivadas de plantas.

Algumas patentes relacionadas com Piperina e Eugenol possuem a descrição de fungicidas. Nota-se que a utilização da Piperina para controle biológico é evidente na literatura e também nas patentes encontradas na pesquisa. Esse interesse vai ao encontro do relatado por Reddy *et al.* (2004) sobre ação antimicrobiana; e por Pradeep e Kuttan (2004) sobre ação anti-inflamatória e aumento na biodisponibilidade de fármacos, conforme relata Oliveira, Alencar-Filho e Vasconcelos (2014).

Os países proprietários das patentes (Eugenol e Piperina) estão descritos na Figura 5. Nota-se que a China é a grande detentora das patentes.

Figura 5 – Patentes de Piperina e Eugenol depositadas por país: Espacenet



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados da pesquisa (2019)

A Tabela 2 mostra as classificações mais frequentes das patentes buscadas sobre Piperina e Eugenol. Observa-se que a maioria está relacionada com odontologia, medicina e higiene, sendo que as patentes podem ser alocadas em mais de uma classificação.

Tabela 2 – Maior frequência de classificações das patentes

CLASSIFICAÇÃO IPC	TOTAL
A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas)	19
A01N (conservação de corpos de seres humanos ou animais ou plantas)	15
A61P (atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais)	8

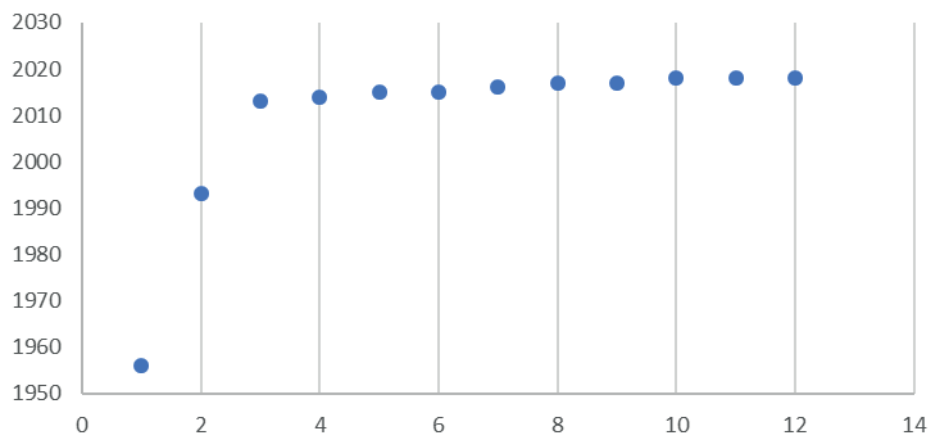
Fonte: Elaborada pelos autores com dados da pesquisa (2019)

Na Figura 6 estão as publicações por ano. Em 1956 foi feito o primeiro registro encontrado na base em questão. Nota-se que, após o ano 2010, existe a maior concentração de patentes sobre Piperina e Eugenol. Esse aumento pode estar relacionado com alguma descoberta científica ou com o vencimento de alguma patente relacionada. Quando se buscou pelo composto ZOE com a Piperina, nenhum resultado foi encontrado.

Conforme abordado no estudo, o potencial da Piperina como agente curativo é evidenciado pelo alto número de patentes depositadas sobre esse produto. Nota-se que, na literatura, a Piperina é descrita como um agente potencializador de medicamentos, agindo na biodisponibilidade de fármacos (OLIVEIRA; ALENCAR-FILHO; VASCONCELOS, 2014), o que se tornou interessante para o prosseguimento de novos estudos. Conforme evidenciado nessa prospecção,

como há pouca exploração do tema abordado, está sendo feito um estudo da criação de um fármaco com a utilização da Piperina. A prospecção foi favorável como etapa inicial de novas pesquisas, dando um amplo espectro para prosseguimento de estudos relacionados.

Figura 6 – Publicações de patentes por ano: Piperina e Eugenol



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo com dados da pesquisa (2019)

Nas bases do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) não foram encontrados compostos com o relacionamento de ZOE e Piperina. Porém, foram encontradas patentes sobre Óxido de Zinco e Eugenol (3 patentes/A61K-A61C), ambas com classificação para: preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas e/ou odontologia; aparelhos ou métodos para higiene oral ou higiene dental; e patente de Eugenol e Piperina (1 patente/A23K-productos alimentícios preparados para animais).

5 Considerações Finais

Os resultados mostraram que a inovação proposta na pesquisa em andamento ainda é de conhecimento restrito. A pesquisa mostrou que as patentes com uso do Óxido de Zinco, Eugenol e Piperina, em outras circunstâncias que não a abordada pela pesquisa, são muito encontradas nas bases de patentes. A maior frequência de classificação é aquela relacionada com odontologia, medicina e higiene. Estão relacionadas, em sua maioria, com necessidades humanas, conforme aponta a Classificação Internacional de Patentes. A classificação A61K é relacionada com curativos e substâncias para uso cirúrgico.

Também não foram encontradas patentes que utilizem o Óxido de Zinco e Eugenol com a adição da Piperina. Isso mostra que embora reconhecidos os aspectos curativos das substâncias, o tema da pesquisa ainda é um campo pouco explorado, resultando na possibilidade de criação de um produto relativamente novo no mercado. Pode-se concluir nas buscas de patentes que o uso da Piperina é amplo e frequente, no entanto, na combinação com o ZOE, encontrou-se uma oportunidade de inovar com o desenvolvimento de pesquisas específicas para compreender a viabilidade dessa nova composição.

Referências

- BERALDO, C. *et al.* Eficiência de óleos essenciais de canela e cravo-da-índia como sanitizantes na indústria de alimentos. **Pesq. Agropec. Trop.**, Goiânia, v. 43, n. 4, p. 436-440, out.-dez. 2013. e-ISSN 1983-4063.
- CARDOSO, J. F. R. *et al.* Avaliação do efeito tóxico da Piperina isolada da pimenta do reino (*Piper nigrum* L.) em camundongos. **Revista Universidade Rural: Série Ciências da Vida**, Seropédica, RJ: EDUR, v. 25, n. 1, p. 85-91, jan.-jun., 2005.
- CARNEVALLI, D. B.; *et al.* Atividade Biológica da Pimenta Preta (*Piper nigrum* L.): Revisão de Literatura. **Uniciências**, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 41-46, 2013.
- CHAUDHRY, N. M.; TARIQ, P. Bactericidal activity of black pepper, bay leaf, aniseed and coriander against oral isolates. **Pak J. Pharm. Sci.**, [S.l.], v.19, n. 3, p. 214-218, 2006.
- DOGRA, R. K. S. *et al.* Immunotoxicological effects of piperine in mice. **Toxicology**, [S.l.], 196, p. 229-236, 2004.
- EMBRAPA. **Manual segurança e qualidade para a cultura da pimenta-do-reino**. Brasília: Embrapa, 2004. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/111882/manual-de-boas-praticas-agricolas-e-sistema-appcc>. Acesso em: 30 jan. 2019.
- EMBRAPA. **Treinamento marca início da safra de pimenta-do-reino no Pará**. Brasília: Embrapa, 2017. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/25748910/treinamento-marca-inicio-da-safra-de-pimenta-do-reino-no-para>. Acesso em: 11 fev. 2019.
- ESPACENET. **[Base de dados – Internet]**. European Patent Office. 2019. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/>. Acesso em: 10 jan. 2019.
- FERREIRA, W. S. *et al.* Piperina, seus análogos e derivados: potencial como antiparasitários. **Rev. Virtual Quim.**, [S.l.], v. 4, n. 3, p. 208-224, 2012.
- GAGINI, T. B. *et al.* Oral administration of piperine for the control of aflatoxin intoxication in rats. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S.l.], n. 41, p. 345-348, 2010. ISSN 1517-8382.
- HE, L. H.; PURTON, D. G.; SWAIN, M. V. A suitable base material for composite resin restorations: Zinc oxide eugenol. **Journal of dentistry**, [S.l.], n. 38, p. 290-295, 2010.
- INPI – INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **[Base de dados – Internet]**. 2019. Disponível em: [https:// http://www.inpi.gov.br/](https://http://www.inpi.gov.br/). Acesso em: 11 jan. 2019.
- KHAN, S. *et al.* Development of RAPD markers for authentication of *Piper nigrum* (L.). **Environ We Int J Sci Tech**, [S.l.], v. 5, n. 1, p. 47-56, 2010.
- LEE, E. B.; SHIN, K. H.; WOO, W. S. LD50 of piperine. **Arch. Pharmacol. Rev.**, [S.l.], v. 7, p. 127-130, 1984.
- Li, H. Y. *et al.* Eugenol inhibits ATP-induced P2X currents in trigeminal ganglion neurons. **Korean Journal of Physiology & Pharmacology**, [S.l.], n. 12, p. 315-321, 2008.
- MORTAZAVI, M.; MESBAHI, M. Comparison of zinc oxide and eugenol, and Vitapex for root canal treatment of necrotic primary teeth. **International Journal of Paediatric Dentistry**, [S.l.], n. 14, p. 417-424, 2004.

- MOURA, I. R. de; RABELLO, T. B.; PEREIRA, K. F. A influência do eugenol nos procedimentos adesivos. **Rev. Bras. Odontol.**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 1, p. 28-32 jan.-jun. 2013.
- MUJUMDAR, A. M. *et al.* Antiinflammatory activity of piperine. **Jpn. J. Med. Sci. Biol.**, [S.l.], v. 43, p. 95-100, 1990.
- NOGUEIRA, A. L. *et al.* Nanopartículas de óxido de zinco sintetizadas pelo método poliol: caracterização e avaliação da atividade antibacteriana. **Rev. Matéria Suplemento**, [S.l.], artigo e-11912, 2017. ISSN 1517-7076.
- OLIVEIRA, R. G. de; ALENCAR-FILHO, E. B.; VASCONCELOS, M. L. A. A influência da piperina na biodisponibilidade de fármacos: uma abordagem molecular. **Quím. Nova** [on-line], São Paulo, v. 37, n. 1, p. 69-73, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422014000100013>. Acesso em: 12 dez. 2019.
- PRADEEP, C. R.; KUTTAN, G. Piperine is a potent inhibitor of nuclear factor- κ B (NF- κ B), c-Fos, CREB, ATF-2 and proinflammatory cytokine gene expression in B16F-10 melanoma cells Int. **Immunopharmacology**, [S.l.], n. 4, p. 1.795-1.803, 2004.
- REDDY, S. V. *et al.* Antibacterial constituents from the berries of *Piper nigrum*. **Phytomedicine**, [S.l.], n. 11, p. 697-700, 2004.
- REN, C.; LIANG, Z. Piperine alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory injury by down-regulating microRNA-127 in murine chondrogenic ATDC5 cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.l.], n. 103, p. 947-954, 2018.
- SELVENDIRAN, K. *et al.* Preliminary study on inhibition of genotoxicity by piperine in mice. **Fitoterapia**, [S.l.], v. 76, issues 3-4, p. 296-300, June, 2005.
- SILVA, M. J. A. **Lipozyme TL IM como catalisador na síntese de acetato de eugenila via acetilação do óleo essencial de cravo-da-índia (*Eugenia caryophyllata*) em sistema livre de solvente**. 2014. 87 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) PPGEA. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2014.
- USPTO. **[Base de dados – Internet]**. United States Patent and Trademark Office. 2019. Disponível em: <https://www.uspto.gov/>. Acesso em: 10 jan. 2019.
- VINHA, M. B.; LIMA, I. de M.; SECUNDINO, W. Contaminantes que comprometem a segurança da pimenta-do-reino ao longo de sua cadeia produtiva. **Incaper em Revista**, Vitória, v. 8, p. 55-67, jan.-dez., 2017. ISSN 2179-5304.
- WANG-SHENG, C. *et al.* Piperine attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses in BV2 microglia. **International Immunopharmacology**, [S.l.], v. 42, p. 44-48, jan. 2017.
- ZARAI, Z. *et al.* Antioxidant and antimicrobial activities of various solvent extracts, piperine and piperic acid from *Piper nigrum*. **LWT-Food Science and Technology**, [S.l.], v. 50, p. 634-641, 2013.

Sobre os Autores

Humbérila da Costa e Silva Melo

E-mail: humberila@hotmail.com

Especialista em Educação Ambiental – IBPEX. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal – UECE.

Endereço profissional: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Rua Projetada, s/n, Uberaba, Oeiras, PI. CEP: 64500-000.

Robson Almeida Borges de Freitas

E-mail: robson.freitas@ifpi.edu.br

Mestre em Tecnologias e Gestão para Educação a Distância – UFRPE. Doutorando em Ciência da Propriedade Intelectual pela UFS.

Endereço profissional: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí, Rua Projetada, s/n, Uberaba, Oeiras, PI. CEP: 64500-000.

José Luiz Silva Sá

E-mail: zeluzquimica@gmail.com

Doutor em Química pela USP.

Endereço profissional: Universidade Estadual do Piauí, Rua João Cabral de 1295/1296 ao fim, Matinha, Teresina, PI. CEP: 64002-150.

Antônio Martins de Oliveira Júnior

E-mail: amartins.junior@gmail.com

Doutor em Engenharia Química pela UFRJ.

Endereço profissional: Universidade Federal de Sergipe, Reitoria, Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos. Av. Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, SE. CEP: 49100-000.

Dannel Cabral Leão Ferreira

E-mail: danielclf@hotmail.com

Graduado em Medicina Veterinária pela UFPI. Mestrando do Programa de Pós-Graduação Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal pela UECE.

Endereço profissional: Faculdade de Ciências Médicas, Rua José dos Santos e Silva, centro, Teresina, PI. CEP: 64000-000.