

ADRIANA PIMENTA MARQUES TAVARES

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA CURCUMINA NA FORMAÇÃO DE
BIOFILMES E CÁRIE DENTAL: UMA REVISÃO**

Artigo apresentado a Academia de Ciências e Tecnologia, como exigência parcial, para aprovação no curso de Pós-Graduação *Lato Sensu*. Área de concentração: Microbiologia.

**RIO PRETO
2019**

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA CURCUMINA NA FORMAÇÃO DE BIOFILMES
E CÁRIE DENTAL: UMA REVISÃO

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CURCUMIN IN FORMATION OF BIOFILMS AND
DENTAL CARIES: A REVIEW

Adriana Pimenta Marques Tavares¹

¹Academia de Ciências e Tecnologia, Rua Bonfá Natale 1860, Santos Dumont, São José do
Rio Preto- SP, 15020-130, Brasil

Autor correspondente: Adriana Pimenta Marques Tavares

Endereço: Rua Bonfá Natale 1860, Santos Dumont, São José do Rio Preto- SP, 15020-130,
Brasil

Tel.: +55 16 99233-2387

e-mail.: dritavares79@gmail.com

RESUMO

A cárie é uma doença mundial que pode afetar pessoas de todas as idades. Essa é uma doença infecciosa e transmissível, resultado de uma colonização da superfície do esmalte por microrganismos (especialmente a bactéria *Streptococcus mutans*) que ao metabolizarem carboidratos fermentáveis produzem ácidos. O tratamento da cárie, preconiza a remoção de toda a dentina amolecida, afetada e infectada, para prevenir a progressão da lesão, fornecendo uma base dentinária adequada para a restauração do dente. A raiz de açafrão-da-terra (*Curcuma longa*) é predominantemente usada como tempero, mas também é conhecida há muito tempo por possuir propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, anticancerígenas e antimicrobianas. Vários estudos têm demonstrado a atividade antibacteriana da curcumina contra várias espécies de bactérias periodontais e também na formação de biofilme. Sendo assim, o objeto do trabalho é relatar as atividades de curcumina contra bactérias formadores de biofilmes. A curcumina tem demonstrado em vários trabalhos a sua capacidade de eliminação e inibição da formação de biofilmes. Embora seus mecanismos não sejam completamente elucidados, a curcumina pode exercer seus efeitos perturbando as membranas bacterianas, interrompendo a replicação bacteriana e alterando a expressão gênica. Sua eficácia pode ser observada quando tratamento sozinha ou em combinação com outras substâncias ou sistemas. Dessa forma, mais pesquisas sobre o uso clínico da curcumina na odontologia são necessários para determinar o seu potencial como opção no tratamento da cárie.

Palavras-chave: curcumina, cárie dental, biofilme, bactéria.

ABSTRACT

Caries is a worldwide disease that can affect people of all ages. This is an infectious and transmissible disease, resulting from a colonization of the surface of the enamel by microorganisms (especially the bacterium *Streptococcus mutans*) that when metabolizing fermentable carbohydrates produce acids. The treatment of caries, recommends the removal of all softened, affected and infected dentin, to prevent the progression of the lesion, providing a suitable dentin base for the restoration of the tooth. The safflower root (*Curcuma longa*) is predominantly used as a seasoning, but has also been known for a long time because it has analgesic, anti-inflammatory, anticancer and antimicrobial properties. Several studies have demonstrated the antibacterial activity of curcumin against various species of periodontal bacteria and also in biofilm formation. Thus, the object of the work is to report the activities of curcumin against biofilm forming bacteria. Curcumin has been shown in several studies to be able to eliminate and inhibit the formation of biofilms. Although their mechanisms are not fully elucidated, curcumin can exert its effects by disrupting bacterial membranes, disrupting bacterial replication and altering gene expression. Its effectiveness can be observed when treating alone or in combination with other substances or systems. Thus, further research on the clinical use of curcumin in dentistry is necessary to determine its potential as an option in the treatment of caries.

Keywords: curcumin, dental caries, biofilm, bacteria.

1. INTRODUÇÃO

A cárie dental é considerada a doença crônica mais comum durante a infância, e a maior responsável por dor e perda de dentes na história da humanidade (1,2). Essa é uma doença infecciosa e transmissível, resultado de uma colonização da superfície do esmalte por microrganismos (especialmente a bactéria *Streptococcus mutans*) que ao metabolizarem carboidratos fermentáveis produzem ácidos. Devido a acidez estabelecida, o fosfato de cálcio, presente nas camadas superficiais da estrutura do esmalte dos dentes, é dissolvido para o meio bucal. Se a intensidade dessa perda de minerais for alta, em certo momento há a formação de uma cavidade, que pode levar à destruição de toda coroa dentária (3). Não há dúvida que a relação açúcar-cárie é a responsável pelo processo cariogênico (4,5).

O biofilme é um conjunto de microrganismos contidos em uma matriz orgânica formada por substâncias da saliva e da dieta do hospedeiro, assim como também por polímeros bacterianos (6–8). Para sua formação é necessário um processo ordenado e dinâmico onde há a necessidade da fixação e proliferação de bactérias sob as superfícies dos dentes (8,9). Sendo assim, o biofilme dental é o fator biológico indispensável para a formação da cárie (10).

Nesse sentido, várias substâncias químicas estão sendo pesquisadas com o objetivo de inibir e/ou eliminar o biofilme e os microrganismos responsáveis pelo estabelecimento da doença cárie. Entre essas substâncias podemos destacar a curcumina.

A curcumina (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona) é uma substância polifenólica hidrofóbica majoritária extraída dos rizomas da planta *Curcuma longa* L (família Zingiberaceae), também conhecida popularmente como açafrão da terra ou tumérico (11,12). As atividades biológicas de CUR têm sido alvo de intensa pesquisa no mundo e, após anos de estudos, várias propriedades farmacológicas foram relatadas, como atividade anti-inflamatória, antitumoral, antibacteriana, cardio e neuroprotetora e também atividade antiparasitária (13–19).

Em relação aos efeitos antibacterianos, a curcumina tem demonstrado sua atividade contra algumas espécies bacterianas, como *Helicobacter pylori* (20) e *Escherichia coli* (21). A curcumina também apresenta ter efeito protetor quando da ativação de macrófagos na eliminação da *Mycobacterium tuberculosis* (22). Além disso, vários estudos tem demonstrado a atividade antibacteriana da curcumina contra várias espécies de bactérias periodontais e também na formação de biofilmes (23–31). Sendo assim, o objeto do trabalho é relatar as atividades de curcumina contra bactérias formadores de biofilmes.

2. CÁRIE DENTAL E FORMAÇÃO DE BIOFILMES

A cárie dental é uma das doenças bucais crônicas mais comuns, ela é considerada multifatorial e pode afetar populações de diferentes países. Para que haja o desenvolvimento da cárie dental, é necessária a existência de 3 principais fatores: Presença de microrganismos acidogênicos organizados em biofilme, exposição aos carboidratos derivados da dieta e fatores relacionados ao hospedeiro (qualidade dos dentes e salivagem, por exemplo)(32). Em 1988 foi sugerido a inclusão de um quarto fator, o tempo, uma vez que o processo de desmineralização não é instantâneo (33).

O processo cariogênico é caracterizado primariamente como uma erosão ou desmineralização do tecido dentário externo provocada por ácidos, em especial o ácido láctico, produzido através da fermentação de carboidratos pelos microrganismos (34,35). A presença dos ácidos reduz o pH do biofilme abaixo de 5,5, resultando na desmineralização dos cristais de hidroxiapatita das camadas de esmalte e destruição da estrutura dentária (36).

Microrganismos como *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus*, *Rothia dentocariosa*, *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Bifidobacterium*, *Scardovia* e *Enterococcus faecalis* estão associados à etiologia da cárie dental (32,37).

S. mutans é considerada a principal bactéria envolvida na etiologia da cárie dental (32,38), são cocos gram-positivos anaeróbios facultativos presentes na cavidade bucal, capazes de produzir ácido, sobreviver em um pH baixo e utilizar a sacarose para sintetizar PECs (Polissacarídeos Extra Celulares). O PEC, especialmente se insolúvel, pode promover a adesão seletiva e acúmulo de um grande número de bactérias, contribuindo para a formação e maturação de biofilme cariogênico (32).

O biofilme bacteriano é uma película incolor, aderente e não mineralizada, composta por diversas espécies bacterianas, sustentadas por uma matriz de proteínas salivares, polissacarídeos, células descamadas, leucócitos e restos alimentares, que se forma sobre a superfície dos dentes e tecidos gengivais em diferentes sítios da cavidade bucal (35,39).

O processo de adesão e/ou adsorção específica de certas espécies bacterianas presentes na cavidade oral à película salivar ou película adquirida que reveste a superfície dos dentes é a primeira etapa de formação do biofilme (40). O início da colonização ocorre através de interações específicas de proteínas, especialmente glicoproteínas salivares, da película adquirida do esmalte, que funcionam como receptores para proteínas presentes na parede celular bacteriana, as adesinas (41). O passo seguinte está relacionado ao acúmulo de *S. mutans* através do seu crescimento e produção de glucanas extracelulares, envolvendo diferentes processos de interação, coaderência e coagregação com outros microrganismos bucais (35,42).

No biofilme existe um equilíbrio dinâmico. A lesão ocorre quando o equilíbrio do processo físico-químico, de des-remineralização, é quebrado, ou seja, quando a composição e as atividades metabólicas desta complexa comunidade que compõe são modificadas (43). Portanto, o desenvolvimento do biofilme dental é o fator responsável pela presença da cárie.

3. ASPECTOS BIOLÓGICOS E TRATAMENTO DA CÁRIE DENTAL

A maturação do esmalte do dente ocorre com o passar do tempo, devido à deposição de íons cálcio e fosfato, presentes na saliva. Simultaneamente, acontece um processo de desmineralização natural, que mantém um equilíbrio mineral entre o esmalte e o microambiente bucal (35). Os dentes estão expostos a contínuos processos de desmineralização e remineralização no ambiente oral. Em particular a intermitente mudança na composição do biofilme pode interferir neste ciclo (gao, 2001, 35).

As lesões que se estabelecem no esmalte são denominadas lesões de cárie primárias e as lesões de cárie que se desenvolvem adjacentes a restaurações são denominadas de cárie secundária. As lesões de cárie secundárias são simplesmente lesões que se desenvolvem adjacentes às margens de restaurações (10). Uma vez que ocorra um adequado controle do biofilme formado, onde o paciente pode modificar seus hábitos alimentares (baixa de carboidratos), o processo de des-remineralização se reestabelece, e a perda mineral é controlada e a progressão da lesão é interrompida (10).

Ainda, segundo Maltz et al. (2004), os processos que levam a formação da cárie podem ocorrer também na raiz:

“O mesmo processo de desequilíbrio entre eventos de des-remineralização que ocorrem na interface entre o biofilme e o esmalte/dentina coronária pode também ocorrer na raiz do dente, na interface entre o biofilme e o cimento/dentina radicular, formando uma lesão de cárie radicular. Para que esse tipo de lesão se desenvolva, é necessário que a raiz dentária esteja exposta ao ambiente bucal (recessão gengival).”

O tratamento da cárie dentária procura restabelecer o equilíbrio entre os processos de desmineralização e remineralização por meio do controle de fatores que interagem nesse processo, como o controle de biofilme pela higiene bucal, o controle da dieta e o acesso ao flúor (44). O tratamento restaurador é parte integrante do tratamento da doença, sendo responsável pela recuperação da integridade da estrutura dentária, de maneira que esta possa ser eficazmente

higienizada pelo paciente (45). Uma das etapas do tratamento restaurador é a confecção do preparativo cavitário, que envolve a remoção de tecido cariado.

A odontologia restauradora tradicional preconiza a remoção de toda a dentina amolecida, afetada e infectada, para prevenir a progressão da lesão, fornecendo uma base dentinária adequada para a restauração (46,47).

O objetivo da remoção completa do tecido cariado é a garantia da longevidade do resultado da restauração por meio da eliminação de bactérias. No entanto, estudos sugerem que microrganismos permanecem viáveis mesmo após a remoção de todo o tecido amolecido, aparentemente sem causar qualquer efeito negativo (48–51).

Vale salientar que uma vez estabelecida a cárie, o uso de enxaguantes bucais ou medicamentos preventivos são ineficazes para o tratamento, sendo assim é necessário que seja possível encontrar novas metodologias e substâncias que sejam eficazes tanto no tratamento quanto na prevenção dessa doença.

4. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA CURCUMINA CONTRA BACTÉRIAS CARIOGÊNICAS

A curcumina demonstrou uma atividade antimicrobiana consistente e efeitos antibacterianos sinérgicos quando usados em conjunto com antibióticos. Os mecanismos de ação são diversos e incluem perturbações da membrana bacteriana, inibição do mecanismo de replicação, motilidade prejudicada e expressão gênica alterada (52).

Yun e Lee (2016), mostraram que a curcumina induz um perfil apoptótico em células de *E. coli* após tratamento com 12 µg/mL. Entre as avaliações realizadas, a proteína RecA, que medeia uma resposta semelhante à apoptose bacteriana, também foi aumentada pela curcumina. Além disso, a curcumina induz dano à membrana em altas concentrações da curcumina. Também foi verificado que na Concentração Inibitória Mínima (CIM), as células tratadas com curcumina apresentaram vários marcados apoptóticos como acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), despolarização da membrana e influxo de Ca²⁺ na célula (21).

O biofilme formado por uma mistura de fungos e bactérias associado a infecções em implantes vem sendo um grande desafio para a saúde bucal pelo aumento da resistência a antimicrobianos. Devido a esse problema, Tan e colaboradores (2019), avaliaram o 2-aminobenzomidazol (2ABI) e curcumina sozinhas para inibir o crescimento celular planctônico, adesão e também avaliação de biofilmes de culturas puras e misturadas de *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus* em silicone. O resultado mostrou que o 2ABI ou CUR sozinhas foram eficazes como único agente, inibindo o crescimento planctônico, a adesão e a formação de biofilme de bactérias e fungos na superfície do silicone. A combinação de 2ABI e

CUR exibiu o efeito melhorado no biofilme misto em comparação com as substâncias sozinhas. A atividade combinada foi mais potente no biofilme misto. Estes resultados sugerem a potencial aplicabilidade de 2ABI e CUR no tratamento de infecções por dispositivos relacionados com biofilme (53).

No trabalho realizado por Song e colaboradores (2012), foi avaliado o efeito inibitório de curcumina na aderência a matrizes extracelulares e superfície do dente. O efeito da curcumina na capacidade do *S. mutans* em aderir a superfícies de vidro revestidas com colágeno e fibronectina foi testado para determinar se a diminuição da adesão bacteriana pela curcumina é alcançada impedindo a adesão da bactéria ao colágeno e/ou fibronectina. Além disso, dentes humanos inoculados com *S. mutans* foram tratados com curcumina *in vitro*, a fim de avaliar a relevância do efeito anti-adesivo para as condições bucais *in vivo*. A concentração inibitória mínima (CIM) na qual a curcumina inibiu completamente o crescimento bacteriano foi de 128 µg/mL. A adição de curcumina abaixo da CIM diminuiu a aderência bacteriana nas superfícies de vidro revestidas com colágeno e fibronectina e nas superfícies dos dentes humanos. Parece que o efeito anti-adesivo da curcumina contra *S. mutans* é mediado pelo colágeno e fibronectina. Estes resultados demonstram o uso generalizado de curcumina como agente antimicrobiano baseado em alimentos (54).

No trabalho de Singh e colaboradores (2017), a curcumina foi preparada juntamente com Pontos Quânticos (*Quantum Dots*) – CurQDs, e foram avaliadas suas atividades antimicrobiana e antibiofilme. Observou-se que as CIMs de CurQDs, como observado contra ambos os isolados bacterianos gram positivos e negativos, eram significativamente menores do que as partículas de curcumina nativas. Os resultados indicam que a solubilidade e a estabilidade aquosas da curcumina podem ser alcançadas quando preparada a CurQDs. O estudo também demonstra que dimensionar o tamanho da partícula não apenas melhorou suas propriedades antimicrobianas, mas também mostrou suas atividades antibiofilme. Além disso, outros estudos são necessários para elucidar a natureza exata da interação entre as proteínas da matriz de curcumina e biofilme (55).

Em outro trabalho, foi avaliado o efeito de ultrassom ou curcumina ativada por luz e hipoclorito de sódio contra biofilmes de *Enterococcus faecalis in vitro*. Todos os grupos de tratamento mostraram significativa alta na porcentagem de morte de bactérias quando comparadas com o controle salina ($p < 0,05$). A porcentagem de bactérias mortas foi significativamente maior quando curcumina ativada por luz foi usada ($p < 0,05$). Em ambas profundidades (200 e 400 microns), curcumina ativada não mostrou nenhum crescimento bacteriano (56).

Tabela 1. Atividade antimicrobiana da curcumina.

| Modelo de Estudo | Concentrações/Doses | Observações mais relevantes | Referência |
|--|--|---|-------------------|
| <i>In vitro</i> <i>E. coli</i> | 6, 12, 24 e 48 µg/mL CIM = 12 µg/mL | Curcumina induz resposta apoptótica envolvendo proteína RecA. Vários biomarcadores como dano à membrana, acúmulo de EROs, despolarização da membrana e influxo de Ca ²⁺ , demonstram essa atividade apoptótica da curcumina sobre <i>E. coli</i> . | (21) |
| <i>In vitro</i> <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i> | 0, 25, 50, 100 e 200 µg/mL | 2ABI e CUR sozinhas foram eficazes inibindo o crescimento planctônico, a adesão e a formação de biofilme de bactérias e fungos na superfície do silicone. A combinação de 2ABI e CUR exibiu o efeito melhorado no biofilme misto em comparação com a terapia de monoterapia. A atividade combinada foi mais potente no biofilme misto. | (53) |
| <i>In vitro</i> <i>S. mutans</i> | CIM = 128 µg/mL | A adição de curcumina abaixo da CIM diminuiu a aderência bacteriana nas superfícies de vidro revestidas com colágeno e fibronectina e nas superfícies dos dentes humanos. Parece que o efeito anti-adesivo da curcumina contra o <i>S. mutans</i> é mediado pelo colágeno e fibronectina. | (54) |
| <i>In vitro</i> <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> | 2,734-700 µg/mL | Observou-se que as CIMs obtidas contra ambos os isolados bacterianos gram eram significativamente menores do que as partículas de curcumina nativas. Observou-se que a curcumina possuía atividade antibiofilme e atividade de degradação do biofilme. O estudo também demonstra que dimensionar o tamanho da partícula não apenas melhorou suas propriedades antimicrobianas, mas também mostrou suas atividades antibiofilme. | (55) |
| <i>In vitro</i> <i>E. faecalis</i> | 2,5 mg/ml Ativação por luz LED | Todos os grupos de tratamento mostraram significativa alta na porcentagem de morte de bactérias quando comparadas com o controle salina (p < 0,05). A porcentagem de bactérias mortas foi significativamente maior quando curcumina ativada por luz foi usada (p < 0,05). Em ambas profundidades (200 e 400 microns), curcumina ativada não mostrou nenhum crescimento bacteriano. | (56) |
| <i>In vitro</i> <i>Helicobacter pylori</i> | 16 µg/mL | A curcumina inibiu enzima desidrogenase chiquimato da <i>H. pylori</i> com valores de CI ₅₀ de 15,4 µM. A curcumina também inibiu o crescimento de <i>H. pylori</i> com CIM a 16 µg/mL | (57) |

CONCLUSÕES

A cárie é uma doença mundial que pode afetar pessoas de todas as idades. O tratamento da doença é realizado somente pela remoção da parte danificada do dente do indivíduo que apresenta a doença. Dessa forma é importante que se encontre substâncias que sejam eficazes no prevenção, remoção e/ou inibição dos microrganismos causadores da cárie, assim como do biofilme, que é responsável pela manutenção dos microrganismos e responsável pelo surgimento da cárie. A curcumina tem demonstrado em vários trabalhos a sua capacidade de eliminação e inibição da formação de biofilmes. Embora seus mecanismos não sejam completamente elucidados, a curcumina pode exercer seus efeitos perturbando as membranas bacterianas, interrompendo a replicação bacteriana e alterando a expressão gênica. Sua eficácia pode ser observada quando tratamento sozinha ou em combinação com outras substâncias ou sistemas. Dessa forma, mais pesquisas sobre o uso clínico da curcumina na odontologia são necessários para determinar o seu potencial como opção no tratamento da cárie.

REFERÊNCIAS

1. Ghasemi H, Murtomaa H, Torabzadeh H, Vehkalahti MM. Knowledge of and Attitudes towards Preventive Dental Care among Iranian Dentists. *Eur J Dent*. 2007;1(4):222–9.
2. Lima JPG de, Uchida TH, Pavanello RM, Terada RSS, Pascotto RC, Petrobon R, et al. Exploring factors influencing dental caries preventive measures by general dental practitioners in the public oral health care service in Paraná. *Rev da ABENO*. 2018;18(2):72–84.
3. Narvai PC. Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2000;5(2):381–92.
4. Stephan RM. Changes in Hydrogen-Ion Concentration on Tooth Surfaces and in Carious Lesions. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 1940;27(5):718–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002817740750081>
5. Gustaffson BE, Quensel CE, Lanks LS, Lundquist C, Grahnen H, Bonow BE, et al. The Vipeholm Dental Caries Study. *Acta Odontol Scand*. 1953;11:232–364.
6. Gebara E, Zardetto C, Mayer M. Estudo in vitro da ação antimicrobiana de substâncias naturais sobre *S. mutans* e *S. sobrinus*. *Rev Odontol da Univ São Paulo*. 1996;10:251–6.
7. Marsh PD. Microbiological Aspects of the Chemical Control of Plaque and Gingivitis. *J Dent Res*. 1992;71(7):1431–8.
8. Pereira J V., Pereira MSV, Sampaio FC, Sampaio MCC, Alves PM, Araújo CRF de, et al. Efeito antibacteriano e antiaderente in vitro do extrato da *Punica granatum* Linn. sobre microrganismos do biofilme dental. *Rev Bras Farmacogn* [Internet]. 2006;16(1):88–93. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2006000100016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
9. Addy M, Slayne MA, Wade WG. The formation and control of dental plaque: an overview. *J Appl Bacteriol*. 1992;73(4):269–78.
10. Maltz M, Tenuta LMA, Groisman S, Cury JA. Cárie dentária: conceitos e terminologia. In: *Cariologia: Conceitos básicos, diagnóstico e tratamento não restaurador*. 1st ed. São Paulo: Artes Médicas; 2004. p. 11–6.
11. Jha A, Mohapatra PP, AlHarbi SA, Jahan N. Curcumin: Not So Spicy After All. *Mini-Reviews Med Chem* [Internet]. 2017;17(15):1425–34. Available from: <http://www.eurekaselect.com/150502/article>
12. Sueth-Santiago V, Mendes-Silva GP, Decoté-Ricardo D, De Lima MEF. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: Introspecções sobre química e atividades biológicas. *Quim Nova*. 2015;38(4):538–52.
13. Aggarwal B, Harikumar K. Potential Therapeutic Effects of Curcumin, the Anti-

- inflammatory Agent, Against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune and Neoplastic Diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(1):40–59.
14. Changtam C, de Koning HP, Ibrahim H, Sajid MS, Gould MK, Suksamrarn A. Curcuminoid analogs with potent activity against Trypanosoma and Leishmania species. *Eur J Med Chem* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2010;45(3):941–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.035>
 15. Cooney JM, Barnett MPG, Dommels YEM, Brewster D, Butts CA, McNabb WC, et al. A combined omics approach to evaluate the effects of dietary curcumin on colon inflammation in the Mdr1a^{-/-} mouse model of inflammatory bowel disease. *J Nutr Biochem.* Elsevier Inc.; 2016;27:181–92.
 16. Koide T, Nose M, Ogihara Y, Yabu Y, Ohta N. Leishmanicidal Effect of Curcumin in Vitro. *Biol Pharm Bull* [Internet]. 2002;25(1):131–3. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/bpb/25.131?from=CrossRef>
 17. Mosieniak G, Sliwinska MA, Przybylska D, Grabowska W, Sunderland P, Bielak-Zmijewska A, et al. Curcumin-treated cancer cells show mitotic disturbances leading to growth arrest and induction of senescence phenotype. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;74:33–43.
 18. Sarkar A, De R, Mukhopadhyay AK. Curcumin as a potential therapeutic candidate for Helicobacter pylori associated diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(9):2736–48.
 19. Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci.* 2004;74(8):969–85.
 20. Santos AM, Lopes T, Oleastro M, Gato IV, Floch P, Benejat L, et al. Curcumin Inhibits Gastric Inflammation Induced by Helicobacter Pylori Infection in a Mouse Model. *Nutrients.* 2015;7(1):306–20.
 21. Yun DG, Lee DG. Antibacterial activity of curcumin via apoptosis-like response in Escherichia coli. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. Applied Microbiology and Biotechnology; 2016;100(12):5505–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-016-7415-x>
 22. Bai X, Oberley-Deegan RE, Bai A, Ovrutsky AR, Kinney WH, Weaver M, et al. Curcumin enhances human macrophage control of Mycobacterium tuberculosis infection. *Respirology.* 2016;21(5):951–7.
 23. Araújo NC, Fontana CR, Bagnato VS, Gerbi MEM. Photodynamic Effects of Curcumin Against Cariogenic Pathogens. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2012;30(7):393–9. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2011.3195>

24. Basir L, Kalhori S, Zare Javid A, Khaneh Masjedi M. Anticaries Activity of Curcumin on Decay Process in Human Tooth Enamel Samples (In Vitro Study). *J Natl Med Assoc* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;110(5):486–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2017.12.005>
25. Devaraj S, Jagannathan N, Neelakantan P. Antibiofilm efficacy of photoactivated curcumin, triple and double antibiotic paste, 2% chlorhexidine and calcium hydroxide against *Enterococcus fecalis* in vitro. *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;6:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep24797>
26. Hu P, Huang P, Chen MW. Curcumin reduces *Streptococcus mutans* biofilm formation by inhibiting sortase A activity. *Arch Oral Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;58:1343–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.05.004>
27. Lade R, Paul D, Kweon JH. Combined Effects of Curcumin and (–)-Epigallocatechin Gallate on Inhibition of N-Acylhomoserine Lactone-Mediated Biofilm Formation in Wastewater Bacteria from Membrane Bioreactor. *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(11):1908–19.
28. Izui S, Sekine S, Maeda K, Kuboniwa M, Takada A, Amano A, et al. Antibacterial Activity of Curcumin Against Periodontopathic Bacteria. *J Periodontol* [Internet]. 2016;87(1):83–90. Available from: <http://www.joponline.org/doi/10.1902/jop.2015.150260>
29. Kali A, Bhuvaneshwar D, Charles P V., Seetha KS. Antibacterial synergy of curcumin with antibiotics against biofilm producing clinical bacterial isolates. *J Basic Clin Pharm* [Internet]. 2016;7(3):93–6. Available from: <http://www.jbclinpharm.org/text.asp?2016/7/3/93/183265>
30. Li B, Li X, Lin H, Zhou Y. Curcumin as a Promising Antibacterial Agent: Effects on Metabolism and Biofilm Formation in *S. mutans*. *Biomed Res Int*. Hindawi; 2018;2018:1–11.
31. Marini E, Di Giulio M, Magi G, Di Lodovico S, Cimarelli ME, Brenciani A, et al. Curcumin, an antibiotic resistance breaker against a multiresistant clinical isolate of *Mycobacterium abscessus*. *Phyther Res*. 2018;32(3):488–95.
32. Fabris R de C. Concentração inibitória mínima e concentração bactericida mínima de extratos hidroalcoólicos das folhas de *Myracrodruon urundeuva* All. e *Qualea grandiflora* Mart. sobre *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus casei*. Universidade de São Paulo; 2017.
33. Newbrun E. Conceitos atuais da etiologia da cárie. In: *Cariologia*. 2nd ed. São Paulo: Livraria e Editora Santos Ltda; 1988. p. 17–49.

34. Marsh PD. Microbiologic aspects of dental plaque and dental caries. *Dent Clin North Am.* 1999;43(4):599–614.
35. Valdevite LM. Estudo do efeito in vitro de extrato das folhas e do óleo-resina de copaíba sobre fatores de virulência de *Streptococcus mutans*, relacionados à cárie dental. Universidade de São Paulo; 2007.
36. Larsen T, Fiehn NE. Dental biofilm infections – an update. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2017;125(4):376–84.
37. Karpinski TM, Szkaradkiewicz AK. The Microbiology of Dental Caries. *J Biol Earth Sci* [Internet]. 2003;3(1):21–4. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-349-16547-6_3
38. Anita P, Sivasamy S, Madan Kumar P, Balan IN, Ethiraj S. In vitro antibacterial activity of *Camellia sinensis* extract against cariogenic microorganisms. *J Basic Clin Pharm* [Internet]. 2015;6(1):35–9. Available from: <http://www.jbclinpharm.org/text.asp?2015/6/1/35/145777>
39. Marsh PD, Bradshaw DJ. Physiological approaches to the control of oral biofilms. *Adv Dent Res.* 1997;11(1):176–85.
40. Yao Y, Berg EA, Costello CE, Troxler RF, Oppenheim FG. Identification of protein components in human acquired enamel pellicle and whole saliva using novel proteomics approaches. *J Biol Chem.* 2003;278:5300–8.
41. Gonçalves NCLA V, Pereira AC. Cárie dental: uma doença multifatorial. In: *Odontologia em saúde coletiva: planejando ações e promovendo saúde.* Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 193–206.
42. Kolenbrander PE, London J. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *J Bacteriol.* 1993;175(11):3247–52.
43. Burne RA. Oral streptococci: products of their environment. *J Dent Res.* 1998;77:445–52.
44. Fejerskov O. Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25:5–12.
45. Kidd EAM. How “clean” must a cavity be before restoration? *Caries Res.* 2004;38(3):305–13.
46. Kreulen CM, de Soet JJ, Weerheijm KL, van Amerongen WE. In vivo cariostatic effect of resin modified glass ionomer cement and amalgam on dentine. *Caries Res.* 1997;31(5):384–9.
47. Weerheijm KL, Kreulen CM, de Soet JJ, Groen HJ, van Amerongen WE. Bacterial counts in carious dentine under restorations: 2-year in vivo effects. *Caries Res.*

- 1999;33:130–4.
48. Macgregor A, Marsland EA, Batty I. Experimental studies of dental caries I. The relation of bacterial invasion to softening of the dentin. *Br Dent J.* 1956;101(7):230–5.
 49. Whitehead FI, Macgregor AB, Marsland EA. Experimental studies of dental caries II: The relation of bacterial invasion to softening of the dentine in permanent and deciduous teeth. *Br Dent J.* 1960;108(7):261–5.
 50. Shovelton DS. A study of deep carious dentine. *Int Dent J.* 1968;18(2):392–405.
 51. Weber CM. Decisão de tratamento para lesões de cárie profundas no serviço público do município de porto alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
 52. Vaughn AR, Haas KN, Burney W, Andersen E, Clark AK, Crawford R, et al. Potential Role of Curcumin Against Biofilm-Producing Organisms on the Skin: A Review. *Phyther Res.* 2017;31(12):1807–16.
 53. Tan Y, Leonhard M, Moser D, Ma S, Schneider-Stickler B. Antibiofilm efficacy of curcumin in combination with 2-aminobenzimidazole against single- and mixed-species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2019;174:28–34.
 54. Song J, Choi B, Jin EJ, Yoon Y, Choi KH. Curcumin suppresses *Streptococcus mutans* adherence to human tooth surfaces and extracellular matrix proteins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(7):1347–52.
 55. Singh AK, Prakash P, Singh R, Nandy N, Firdaus Z, Bansal M, et al. Curcumin quantum dots mediated degradation of bacterial biofilms. *Front Microbiol.* 2017;8:1–17.
 56. Neelakantan P, Cheng CQ, Ravichandran V, Mao T, Sriraman P, Sridharan S, et al. Photoactivation of curcumin and sodium hypochlorite to enhance antibiofilm efficacy in root canal dentin. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;12(1):108–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.10.011>
 57. Han C, Wang L, Yu K, Chen L, Hu L, Chen K, et al. Biochemical characterization and inhibitor discovery of shikimate dehydrogenase from *Helicobacter pylori*. *FEBS J.* 2006;273(20):4682–92.