

## Probióticos podem ser usados como adjuvante ao tratamento periodontal?

### Can probiotics be used as an adjunct to periodontal treatment?

Recebido: 09/05/2022 | Revisado: 14/05/2022 | Aceito: 15/06/2022 | Publicado: 16/06/2022

**Talita Gomes Baêta Lourenço**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-3620>  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil  
E-mail: [talitalourenco@hotmail.com](mailto:talitalourenco@hotmail.com)

**Fernanda Jurema Medeiros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-7106>  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil  
E-mail: [fernanda.medeiros@unirio.br](mailto:fernanda.medeiros@unirio.br)

#### Resumo

A microbiota oral em condições de saúde está em equilíbrio entre hospedeiro e microrganismos, porém diversos fatores podem levar ao desequilíbrio dessa relação, associada ao desenvolvimento e progressão de doenças orais, como as doenças periodontais (DP). O controle mecânico e químico do biofilme dental é o principal método de prevenção e tratamento dessas doenças, muitas vezes somado ao uso de antimicrobianos. Considerando a atual preocupação sobre o uso indiscriminado de antimicrobianos e a natureza disbiótica da DP, estratégias preventivas e terapêuticas visando o equilíbrio ecológico da microbiota oral vem sendo exploradas, dentre elas, o uso de probióticos. Todavia, pouco é sabido sobre a real eficácia deles no tratamento das infecções orais. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso de probióticos como adjuvante ao tratamento da DP. Foi realizada a pesquisa bibliográfica nos bancos de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *US National library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e Google Acadêmico, com os descritores “Doença Periodontal” e “Probióticos”, de estudos clínicos realizados entre 2011 e 2021. A busca resultou em 49 estudos clínicos e após leitura completa 33 foram selecionados, atendendo aos critérios de inclusão. De forma geral, o uso adjuvante de probióticos parece trazer algum benefício clínico adicional ao tratamento e, esse efeito pode ser observado também nos parâmetros microbiológicos. No entanto, os protocolos de tratamento e os desfechos observados nos estudos são extremamente variáveis, sendo difícil determinar o melhor protocolo de administração dos probióticos.

**Palavras-chave:** Periodontite; Probióticos; Tratamento periodontal; Gengivite.

#### Abstract

The oral microbiota under health conditions is in balance between host and microorganisms, but several factors can lead to an imbalance in this relationship, associated with the development and progression of oral diseases, such as periodontal diseases (PD). The mechanical and chemical control of dental biofilm is the main method of prevention and treatment of these diseases, often combined with the use of antimicrobials. Considering the current concern about the indiscriminate use of antimicrobials and the dysbiotic nature of PD, preventive and therapeutic strategies aiming at the ecological balance of the oral microbiota have been explored, among them, the use of probiotics. However, little is known about their real effectiveness in the treatment of oral infections. The aim of this study was to review the literature on the use of probiotics as an adjunct to the treatment of PD. A bibliographic search was carried out in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (BVS), US National library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) and Google Scholar databases, with the descriptors "Periodontal Disease" and " Probiotics", from clinical studies conducted between 2011 and 2021. The search resulted in 49 clinical studies and, after a complete reading, 33 were selected, meeting the inclusion criteria. In general, the adjuvant use of probiotics seems to bring some additional clinical benefit to the treatment, and this effect can also be observed in microbiological parameters. However, treatment protocols and outcomes observed in studies are extremely variable, making it difficult to determine the best protocol for administering probiotics.

**Keywords:** Periodontitis; Probiotics; Periodontal treatment; Gingivitis.

## 1. Introdução

A cavidade oral é uma importante porta de entrada que comunica o organismo humano ao meio externo. Por ela passam, por exemplo, os alimentos que seguem para o estômago e intestinos, e o ar que segue até os pulmões. Além disso,

micro-organismos que colonizam determinadas áreas da cavidade oral podem se disseminar para outras regiões da boca e do organismo (Horz & Conrads, 2007). Os diferentes habitats presentes na cavidade oral (dentes, mucosas, sulco gengival) propiciam a existência de distintos nichos ecológicos que favorecem a colonização de uma grande variedade de micro-organismos (Aas *et al.*, 2005; Avila *et al.*, 2009; Dewhirst *et al.*, 2010). Além disso, o microbioma oral é bastante dinâmico, pois a cavidade oral está constantemente exposta ao meio externo (Parahitiyawa *et al.*, 2010). Assim, a microbiota oral desenvolveu uma grande habilidade de se adaptar rapidamente a mudanças e desafios ambientais, o que não é muito observado em outras microbiotas (Avila *et al.*, 2009).

Evidências científicas indicam que a composição e a interação de micro-organismos do ecossistema oral caracterizam uma relação de anfibiose com o hospedeiro humano (Rosebury *et al.*, 1966). Normalmente, essa microbiota apresenta uma relação comensal e um papel essencial na manutenção da saúde oral do hospedeiro (Henderson & Wilson, 1998). Entretanto, existe uma tênue linha, não totalmente compreendida, em que estas inter-relações podem levar a processos infecciosos, tais como cárie e doenças periodontais, infecções endodônticas, alveolites e tonsilites (Kolenbrander *et al.*, 2002; Socransky & Haffajee, 2005; Jenkinson & Lamont, 2005; Zaura *et al.*, 2009; Avila *et al.*, 2009; Bik *et al.*, 2010; Filoche *et al.*, 2010; Jenkinson, 2011; Liu *et al.*, 2012; Zarco *et al.*, 2012). Fatores locais (fatores retentivos de placa bacteriana, cálculo), fatores associados à imunidade do hospedeiro, fatores genéticos, ambientais e microbiológicos podem causar o desequilíbrio dessa relação benéfica entre microbiota anfibiótica e hospedeiro, levando conseqüentemente ao desenvolvimento da doença (Socransky & Haffajee, 2005).

Dados na literatura também demonstram relação entre a microbiota oral e algumas doenças ou condições sistêmicas, tais como doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, diabetes, artrite reumatóide, parto prematuro e câncer (Offenbacher *et al.*, 1998; Li *et al.*, 2000; Beck & Offenbacher, 2005; Genco *et al.*, 2005; Seymour *et al.*, 2007; Awano *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2008; Meurman, 2010; Gill, 2011).

### 1.1 Doenças Periodontais

A doença periodontal é definida como uma infecção polimicrobiana, de natureza multifatorial, que resulta em um processo inflamatório crônico o qual afeta os tecidos de suporte e sustentação dos dentes de indivíduos susceptíveis, levando à destruição tecidual e reabsorção óssea, bem como a eventual perda do dente (Page *et al.*, 1997). Os danos aos tecidos periodontais causam evidente repercussão negativa na qualidade de vida do indivíduo, pois comprometem aspectos funcionais e estéticos, frequentemente afetando a autoestima (Cunha-Cruz *et al.*, 2007). A ocorrência e progressão dessas doenças envolvem uma complexa interação entre bactérias periodontopatogênicas, componentes do sistema imune do hospedeiro, assim como fatores de risco ambientais, genéticos e sistêmicos (Page *et al.*, 1997). A doença periodontal é uma das doenças inflamatórias crônicas humanas mais frequentes na população mundial e estima-se que entre 30-50% dos adultos com 30 anos ou mais de idade sejam acometidos por esta doença (Albandar, 2002; Baelum & Scheutz, 2002; Sheiham & Netuveli, 2002; Dye, 2012). No Brasil, as doenças periodontais constituem importante causa de perda dentária depois da doença cárie (MS, 2011).

Essas infecções podem ter manifestações clínicas variadas e, atualmente, admite-se serem doenças distintas. Assim, cada manifestação da doença poderá apresentar uma etiopatogenia específica, o que resultará em abordagens terapêuticas e prognósticos distintos (Tonetti & Mombelli, 1999). Diversos sistemas classificatórios das doenças periodontais já foram estabelecidos, sendo o mais utilizado aquele elaborado pela Academia Americana de Periodontia em 1999. Dentro da classificação atual, as doenças periodontais são agrupadas em gengivites e periodontites (Armitage, 1999). As gengivites diferem das periodontites por não apresentarem perda de inserção periodontal e reabsorção óssea, limitando-se à inflamação da gengiva marginal livre. Na periodontite, o acúmulo do biofilme periodontopatogênico leva à inflamação gengival e

aprofundamento patológico do sulco gengival, resultando na formação de uma bolsa periodontal, caracterizada pela destruição da inserção periodontal e osso alveolar.

As doenças periodontais têm início quando o equilíbrio entre a microbiota e o hospedeiro é quebrado (Kinane *et al.*, 2017). A forma mais comum de gengivite é aquela associada ao acúmulo de biofilme supragengival, que irá provocar um processo inflamatório na gengiva marginal, com sinais clínicos como sangramento e edema. A gengivite, caso seja realizada a remoção do biofilme, é reversível e sem maiores consequências para o hospedeiro (Mariotti, 1999; Lindhe *et al.*, 2005; Newman *et al.*, 2011; Kinane *et al.*, 2017).

Já a periodontite é uma doença resultante da disbiose da microbiota subgengival, que ocasiona um quadro inflamatório crônico com destruição do tecido periodontal de suporte (Bartold & Van Dyke, 2013; Arimatsu *et al.*, 2014; Nakajima *et al.*, 2015; Lira-Junior & Figueredo, 2016; Kinane *et al.*, 2017). A periodontite, clinicamente, em seu início pode ser assintomática, todavia, ela pode vir a apresentar sintomas similares aos da gengivite, além de ter aprofundamento do sulco, sangramento a sondagem, reabsorção do osso alveolar, mobilidade dentária, recessão da margem gengival, dentre outros (Lindhe *et al.*, 2005; Newman *et al.*, 2011; Kinane *et al.*, 2017).

Por fim, a DP também pode se manifestar em implantes, e nesse caso são chamadas de doenças peri-implantares, podendo ser divididas em mucosite e peri-implantite. A mucosite é definida como uma inflamação da mucosa ao redor de um implante funcional, mas sem sinais de perda óssea, enquanto a peri-implantite se caracteriza pela presença de inflamação com perda óssea, podendo levar a perda do implante (Zitzmann & Belrglundh, 2008). A prevalência da mucosite é alta, afetando em média 42,9% dos pacientes, já a prevalência de peri-implantite é um pouco menor, em média 21,7% (Derks & Tomasi, 2015).

Evidências indicam uma correlação entre as doenças periodontais e a progressão ou agravamento de diversas condições sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, artrite reumatoide, doenças renais, obesidade, câncer, entre outros. Dentre os possíveis mecanismos que suportam essa relação, podemos destacar a circulação de microrganismos orais e seus produtos, bem como de mediadores inflamatórios da cavidade bucal para outras partes do corpo humano. Assim, a cavidade oral irá funcionar como reservatório de bactérias patogênicas e de citocinas pró-inflamatórias que constantemente se disseminam pela circulação levando a um processo inflamatório sistêmico (Genco *et al.* 2005; Han & Wang, 2013; Nakajima *et al.*, 2015; Lira-Junior & Figueredo, 2016). Quanto maior a gravidade da doença maior será a quantidade de bactérias na corrente sanguínea e maior endotoxemia (Geerts *et al.*, 2002; Pussinen *et al.*, 2004). Espécies bacterianas orais (Grupo HACEK: *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Enterobacter* e *Klebsiella*) foram associadas a endocardite infecciosa, encontradas em placas de atheroma e outros tecidos corporais (Haraszthy *et al.*, 2000; Stelzel *et al.*, 2002; Koren *et al.*, 2011; Reichert *et al.*, 2013; Chhibber-Goel *et al.*, 2016).

## 1.2 Terapia Periodontal

A terapia periodontal básica (TPB) objetiva modificar os fatores etiológicos microbianos e retentores de placa para que o processo inflamatório se resolva e haja um restabelecimento da saúde do periodonto. O tratamento inicial irá compor: instrução de higiene oral; raspagem e alisamento radicular (RAR), e ajuste dos fatores retentores de placa (Drisko, 2001; Lindhe *et al.*, 2005; Newman *et al.*, 2011). A RAR está associada à melhora dos parâmetros clínicos da periodontite, como redução da profundidade de bolsa à sondagem (PBS), nível de inserção clínico (NIC), sangramento à sondagem (SAS) e redução do biofilme associado à doença (BS) (Haffajee *et al.*, 1997; Lindhe *et al.*, 2005; Newman *et al.*, 2011).

Em alguns casos mais graves, o uso de substâncias adjuvantes ao tratamento, como antissépticos e antibióticos locais e/ou sistêmicos vem sendo preconizado como protocolo padrão (Drisko, 2001). Entretanto, a utilização rotineira de antimicrobianos para tratamento de doenças que não apresentam risco de vida ao participante tem sido criticada, visto que a

indução e disseminação de estirpes multirresistentes de várias espécies no meio ambiente, ambientes hospitalares, ambulatoriais e até mesmo na comunidade é alarmante (Domingez-Bello *et al.*, 2011; Carlet & Pittet, 2013). Estas substâncias também causam um grande impacto na microbiota, através de sua capacidade de erradicar ou debilitar componentes da microbiota, selecionar microrganismos com resistência e que podem também ter alta capacidade patogênica (Gillings *et al.*, 2015).

Após o cessar da terapia antibiótica, devido a resiliência da microbiota, o mesmo tende a se recuperar, mas nem sempre terá a capacidade de retornar a alta diversidade que tinha antes do tratamento e pode carregar por anos os genes para resistência selecionados pelo uso de antibióticos (Jakobsson *et al.*, 2010; Ursell *et al.*, 2012; Gillings *et al.*, 2015).

Um exemplo das consequências do uso indiscriminado de antibióticos são as infecções por *Clostridium difficile* (CDI) que tem crescido alarmantemente nos últimos anos e apresentam alta morbidade e mortalidade, sendo a primeira colocada dentre as infecções hospitalares. O uso de antibióticos irá gerar um ambiente metabólico propício para a instalação e desenvolvimento do *C. difficile*. Além disso há um crescente aumento no número de cepas com cada vez mais resistência aos antibióticos, somado a capacidade do *C. difficile* de formar esporos, o que dificulta bastante o tratamento dessas infecções (Theriot *et al.*, 2014; Peng *et al.*, 2017).

Diversas outras doenças, como obesidade, alergias e doenças autoimunes têm sido associadas ao uso indiscriminado de antibióticos e seu impacto na microbiota, principalmente durante o desenvolvimento na infância (Vangay *et al.*, 2015). Gillings *et al.* (2015) levantam a hipótese de que a queda na diversidade alfa e aumento na diversidade beta na microbiota das populações ocidentais, quando comparado a populações que vivem isoladas, é decorrente, em parte, do constante uso de antibióticos. Apontando uma consequência seríssima do uso de antimicrobianos no equilíbrio do holobionte humano, especialmente caso ocorra durante uma das janelas de colonização e sucessão do indivíduo.

### 1.3 Terapias De Reequilíbrio Ecológico: Probióticos

Como muitas doenças inflamatórias crônicas, incluindo as doenças periodontais, têm sido associadas à disbiose da microbiota, tratamentos alternativos visando a restauração do equilíbrio ecológico desses ecossistemas vem sendo propostos (Domingez-Bello *et al.*, 2011). Dentre elas temos: transplante fecal (FMT), muito usado no tratamento de CDI recorrente; *replacement therapy*, para substituição de *S. mutans* por um mutante menos cariogênico; prebióticos, substratos não digeríveis que irão servir como nutrientes para microrganismos benéficos ao hospedeiro; probióticos e outros. (Hillman *et al.*, 2000; Cammarota *et al.*, 2014; Gibson *et al.*, 2017).

A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde (WHO) definiram, em 2001, probióticos como “microrganismos que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios a saúde do hospedeiro” (FAO/WHO, 2001; Sanders, 2003; Zyrek *et al.*, 2007; O’Toole & Cooney, 2008; Hill *et al.*, 2014). Seus efeitos são considerados dose e cepa-dependentes, dessa forma, cada estirpe selecionada deve ter seus benefícios comprovados à saúde do hospedeiro. Todavia, existem condições que podem ser melhoradas por meio de vários microrganismos probióticos distintos, e existem microrganismos probióticos que terão efeitos benéficos sobre diversas condições (Sanders, 2003; Sanders, 2008; Vasiljevic & Shah, 2008; Hajela *et al.*, 2015; Crovesy *et al.*, 2017; John *et al.*, 2018).

Alguns dos microrganismos considerados probióticos são historicamente utilizados na produção de alimentos fermentados, como iogurtes. Deve-se ressaltar que nem todos os microrganismos utilizados na produção de alimentos fermentados são considerados probióticos. Além disso, não necessariamente, probióticos são comensais ou simbioses da microbiota humana intestinal (Salminen *et al.*, 1998; Sanders, 2003; Sanders, 2008; O’Toole & Cooney, 2008; Hill *et al.*, 2014). Mas algumas espécies de lactobacilos e bifidobactérias, os mais utilizados gêneros de probióticos, são constituintes da

microbiota intestinal (FAO/WHO, 2001; Sanders, 2003; Jung *et al.*, 2013; Omar *et al.*, 2013). Dessa forma, o uso de probióticos é considerado bastante seguro, e a grande maioria dos estudos atesta os benefícios de seu uso (FAO/WHO, 2001; Sanders, 2003; Vasiljevic & Shah, 2008; Omar *et al.*, 2013; Kadooka *et al.*, 2013; John *et al.*, 2018). Todavia, é necessário ter cautela no uso de algumas espécies, como as do gênero *Enterococcus*, em indivíduos com doenças pré-existentes ou imunocomprometidos, pois algumas espécies ou cepas podem vir a agir como oportunistas (Salminen *et al.*, 1998; Sanders, 2003; Fijan, 2014; Doron & Snyderman, 2015). Outros fatores importantes a serem considerados para a eficácia terapêutica dos probióticos incluem o tempo de administração, o veículo e estabilidade, visando ter uma biodisponibilidade adequada dos microrganismos. Assim como a dosagem, concentração dos mesmos e procedência do produto também é um fator relevante na escolha do probiótico (Vasiljevic & Shah, 2008; Hajela *et al.*, 2015; Ricoldi *et al.*, 2017).

A família *Lactobacillaceae* inclui diversas bactérias gram-positivas anaeróbias, facultativas e produtoras de ácido, e essa capacidade muitas vezes serve para inibir a instalação de patógenos e os torna capazes de sobreviver a passagem pelo estômago. São encontradas principalmente no TGI e na vagina e são uma das primeiras espécies a colonizar os nascidos por parto vaginal (Dominguez-Bello *et al.*, 2010;2011; Fijan, 2014). As espécies dessa família mais utilizadas como probióticos são: *Lactobacillus acidophilus*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lacticaseibacillus paracasei*, *Levilactobacillus brevis*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactiplantibacillus plantarum* e *Limosilactobacillus fermentum*. O uso das bifidobactérias, assim como os lactobacilos são considerados bastante seguros, sendo as mais utilizadas: *Bifidobacterium infantis*, *B. adolescentis*, *B. animalis subsp animalis*, *B. animalis subsp lactis*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve* (Sanders, 2007; Fijan, 2014; WGO Global Guidelines, 2017).

Espécies de *Saccharomyces*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Bacillus* e *Streptococcus* também são utilizadas, porém com certas ressalvas, pois algumas espécies desses gêneros estão associadas a desenvolvimento de quadros de doença. Entretanto, outras espécies têm efeito probiótico comprovado, além de algumas serem considerados comensais humanos ou usados na fermentação alimentar. Isto ressalta, mais uma vez, a importância de conhecer a espécie e a estirpe do probiótico. Com propriedades atestadas temos: *Escherichia coli* Nissle 1917, *Streptococcus termophilus*, *Bacillus coagulans* e *Enterococcus durans*. (Sanders, 2008; Fijan, 2014; Doron & Snyderman, 2015).

Não há um consenso em relação ao uso de uma única estirpe de probiótico ou uso de várias estirpes da mesma espécie ou de espécies diferentes, nem quais combinações são as melhores, dessa forma mais estudos comparativos precisam ser realizados para chegar-se a uma conclusão. Todavia, o uso de várias estirpes parece ter resultados superiores, através de mecanismos como: maiores chances de sucesso de um determinado benefício em diferentes indivíduos; maior diversidade de benefícios; potencialização dos efeitos benéficos por sinergismo etc. (Timmerman *et al.*, 2004; Rowland *et al.*, 2011; Ouwehand *et al.*, 2018).

A concentração dos probióticos irá se dar em unidades formadoras de colônia (CFU) e os veículos podem ser os mais diversos, desde sachês para diluição em água, matrizes nutricionais como iogurte ou leite fermentado, até pílulas e enemas. É necessário que os veículos tenham a capacidade de carrear as altas concentrações de probióticos e os manterem viáveis, sobrevivam a passagem pelo TGI e tenham alta vida útil nas prateleiras. A encapsulação, através de métodos como a liofilização, tem sido usada como forma de manter a viabilidade dos probióticos, pois irá servir como proteção contra as adversidades do meio (Sander, 2003; Serna-Cook & Vallejo-Castillo, 2013; Crovesy *et al.*, 2017; Astesana *et al.*, 2018). Não há um consenso em relação a concentração ideal de CFUs para que haja efeitos benéficos dos probióticos, pois como já foi dito cada estirpe terá efeitos específicos e eles irão variar com a concentração. Todavia, todos os estudos analisados utilizaram concentrações acima da ordem de  $10^6$  CFU, sendo esta a concentração mínima de prateleira, encontrada em produtos lácteos. Dessa forma, para que haja os efeitos probióticos, deve-se utilizar uma concentração superior a esta. Têm-se observado a segurança e eficácia dos probióticos em concentrações iniciais até a ordem de  $10^{11}$  CFUs por estirpe probiótica (Sander, 2003;



Crovesy *et al.*, 2017; Astesana *et al.*, 2018).

Os probióticos podem agir de diversas formas: competição por sítios de ligação e nutrientes, manutenção e reparo da barreira epitelial, regulação da produção de citocinas, modulação do sistema imune (Zyrek *et al.*, 2007; O`Toole & Cooney, 2008; Derwa *et al.*, 2017; John *et al.*, 2018). Diversos estudos têm demonstrado sucesso no uso de probióticos para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas (Kadooka *et al.*, 2013; Omar *et al.*, 2013; Crovesy *et al.*, 2017; John *et al.*, 2018), entretanto, ainda não existem protocolos validados para utilização de probióticos no controle da DP, visto que a estirpe usada, sua concentração, via de administração, tempo de uso e formulação são muito variados.

Como a DP está diretamente relacionada ao desequilíbrio do biofilme dental, o controle mecânico e químico deste é o principal método de prevenção e tratamento. Formas mecânicas incluem a prática da higiene bucal adequada e a profilaxia profissional. Em algumas situações, faz-se o uso de agentes químicos, como a utilização de antimicrobianos tópicos ou sistêmicos. Considerando-se a preocupação sobre o uso de antimicrobianos, o crescimento nas taxas de resistência aos mesmos, o surgimento de condições sistêmicas resultantes do desequilíbrio do microbioma humano e a natureza disbiótica da DP, novas estratégias preventivas e terapêuticas visando o equilíbrio ecológico da cavidade oral vem sendo exploradas, como os probióticos.

Pouca literatura consolidada sobre esse assunto está disponível, principalmente que avalie a utilização dos probióticos no tratamento de DP, por isso este estudo visa avaliar o efeito benéfico, a curto e longo prazo, da utilização de probióticos como adjuvante à TPB no tratamento da periodontite, através de uma Revisão Narrativa para reunir evidências da literatura sobre o papel do uso de probióticos como adjuvante a Terapia Periodontal Básica no tratamento da Doença Periodontal em adultos.

## 2. Metodologia

Foi realizada a pesquisa bibliográfica nos bancos de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *US National library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e Google Acadêmico. O desenho metodológico foi construído para responder a seguinte pergunta: Existe benefício na utilização de probióticos como adjuvante ao tratamento de Doença Periodontal?

As palavras-chave foram definidas através de consultas no site [decs.bvs.br/](http://decs.bvs.br/) com os descritores “Doença Periodontal” e “Probióticos”. Também foram usadas palavras sinônimas referentes aos termos chaves encontradas em estudos. Após a definição dos termos a serem utilizados, foi construída uma estratégia de busca utilizando operadores booleanos e outras estratégias (símbolo de truncamento, aspas, parênteses) conforme as orientações de cada base de dados.

Os critérios de inclusão para fazerem parte desta revisão foram: artigos científicos publicados em língua inglesa; estudos controlados; realizados *in vivo* em adultos com doença periodontal; no período de 2011 a 2021 e que avaliassem os efeitos de probióticos na resolução da doença.

Para a seleção dos estudos, foram lidos inicialmente os títulos dos estudos, e aqueles que conotaram elegibilidade, tiveram resumo e texto completo lido para confirmação. Todas estas etapas foram realizadas por um único revisor, tal conduta poderia constituir uma limitação ao presente estudo, no que concerne à seleção do material. No entanto, a presente revisão partiu de um criterioso protocolo de busca e seleção, propondo rigor na classificação da qualidade dos artigos incluídos nesta.

## 3. Resultados

A microbiota oral é uma das mais diversas do organismo humano, e num estado de saúde oral, há um equilíbrio entre os microrganismos comensais, simbióticos, patogênicos e o hospedeiro (Aas *et al.*, 2005; Avila *et al.*, 2009; Dewhirst *et al.*, 2010). Todavia, a influência de fatores externos e internos podem levar ao desequilíbrio dessa relação, resultando em

desequilíbrio da flora intestinal chamado de disbiose. A disbiose está associada ao desenvolvimento e progressão de doenças orais, como a doença periodontal (DP) (Colombo & Tanner, 2019). A DP é uma doença multifatorial, caracterizada por um processo inflamatório crônico, resultante de uma resposta desregulada do hospedeiro à presença de um biofilme disbiótico que leva à destruição dos tecidos de sustentação do dente (Page & Kornman, 1997; Hajishengallis & Lamont, 2012; Laine et al., 2012; Hajishengallis, 2015; Kinane et al., 2017). É a sexta condição inflamatória mais prevalente no mundo, acometendo 64,7 milhões de adultos. Tem uma prevalência 2,5x maior que a diabetes (OMS, 2006).

Como a DP está diretamente relacionada ao desequilíbrio do biofilme dental, o controle mecânico e químico deste é o principal método de prevenção e tratamento. Formas mecânicas de controle incluem a prática da higiene bucal adequada e a profilaxia profissional. Em algumas situações, faz-se o uso de agentes químicos, como a utilização de antimicrobianos tópicos ou sistêmicos (Drisko, 2001; Lindhe *et al.*, 2005; Newman *et al.*, 2011).

Atualmente, considerando-se a preocupação sobre o uso indiscriminado de antimicrobianos, o crescimento nas taxas de resistência aos mesmos, o surgimento de condições sistêmicas resultantes do desequilíbrio do microbioma humano e a natureza disbiótica da DP, novas estratégias preventivas e terapêuticas visando o equilíbrio ecológico da cavidade oral vem sendo exploradas, como os probióticos (Dominguez-Bello et al., 2011; Carlet & Pittet, 2013).

Embora os mecanismos de ação dos probióticos não sejam totalmente conhecidos, estudos na Odontologia indicam que estes apresentam diversos efeitos benéficos, como a redução de patógenos periodontais e modulação da resposta inflamatória (Iniesta et al., 2012; Gruner et al., 2016; Nguyen et al., 2020; Messoria et al. 2016; Ricoldi et al. 2017; Kobayashi et al. 2017; Morales et al. 2016 e 2018; Soares et al. 2019). Clinicamente, os resultados são promissores, com melhora nos parâmetros clínicos e microbiológicos da DP, bem como redução da inflamação. Entretanto, ainda não existem protocolos validados para utilização de probióticos no controle da DP, visto que a estirpe usada, sua concentração, via de administração, tempo de uso e formulação são muito variados.

Foram encontrados um total de 49 publicações nos bancos de dados pesquisados que inicialmente atendiam aos parâmetros de busca. Após leitura completa dos artigos, foram excluídos os estudos que analisavam o uso de probióticos para outras doenças que não doença periodontal, 3 foram excluídos por se tratar de estudos incluindo outras comorbidades, e 2 excluídos por analisarem fumantes. Portanto, essa revisão incluiu 33 artigos científicos que atenderam aos critérios de inclusão.

Todos os 33 estudos selecionados foram ensaios clínicos controlado em adultos. A dose administrada variou bastante de acordo com a cepa (ou mistura de cepas) escolhida, porém mantendo a concentração na faixa de  $10^7$  a  $10^{10}$  UFC de probiótico. O veículo utilizado se tratou predominantemente de pastilha, com um total de 26 estudos utilizando. Já o tempo de uso do probiótico foi parâmetro o que mais variou, com um intervalo de 14 dias a 3 meses. Treze estudos não utilizaram a Terapia Periodontal Básica concomitante ao uso do probiótico, avaliando então a ação do probiótico sozinho, e não como adjuvante ao tratamento.

#### **A) Efeito dos Probióticos na Gengivite**

Estudos clínicos randomizados demonstraram efeitos benéficos da utilização de probióticos em indivíduos com gengivite (Quadro 1), com redução de níveis de bactérias periodontopatogênicas e melhora significativa de parâmetros clínicos periodontais.

Foi demonstrado por Kuru e colaboradores (2017) que o uso de iogurte suplementado da cepa probiótica *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* (*B. lactis*) DN-173010 apresentou um efeito benéfico na progressão da gengivite, após ausência de higiene oral, além de diminuir níveis de citocinas pró-inflamatórias (Kuru *et al.*, 2017).

**Quadro 1.** Característica metodológicas e desfechos dos estudos clínicos que avaliaram o efeito do probiótico na Gengivite.

Referências	Probiótico (Veículo)/ Dose	Tempo	Amostra (N)	Tratamento	Desfechos
Iniesta <i>et al.</i> (2012)	<i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM-17938 e ATCC PTA5289) / 29 x 10 <sup>8</sup> CFU/tablete	28 dias	40	Não se aplica	4 e 8 semanas após o início da intervenção com o tablete de probióticos, os grupos apresentaram níveis de inflamação gengival parecidos. Em relação aos parâmetros microbiológicos, após 4 semanas, as contagens de anaeróbios totais reduziram no grupo de teste (p = 0,021), sem diferenças significativas entre os grupos.
Hallström <i>et al.</i> (2013)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC55730 e ATCC PTA5289	3 semanas/ 2x por dia	18	Limpeza dental 5x por semana	Todos os indivíduos apresentaram um acúmulo de placa local e desenvolveram gengivite nos locais de teste durante os períodos de intervenção. As concentrações no FCG de IL-1 $\beta$ e IL-18 aumentaram significativamente, enquanto IL-8 e MIP1 $\beta$ diminuíram. Além disso, não foram apresentadas diferenças entre o grupo teste e o placebo.
Toiviainen <i>et al.</i> (2014)	Pastilha: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG e <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	4 semanas	60	Não se aplica	A pastilha probiótica diminuiu o índice de placa e o índice gengival, enquanto nenhuma alteração foi observada no grupo controle. Porém, não houve alteração da microbiota oral. Ou seja, consumo de curto prazo de LGG e BB-12 diminuiu a quantidade de placa que foi associada a uma diminuição na inflamação gengival.
Lee <i>et al.</i> (2015)	Pastilha: <i>Lactobacillus brevis</i> CD2	14 dias (3x/dia)	34	Não se aplica	Em ambos os grupos, o BOP aumentou ao longo do estudo, exceto no dia 3. Os índices de placa e gengival aumentaram desde o início em ambos os grupos, mas diferenças significativas. Houve aumento na produção de óxido nítrico no grupo placebo e em ambos os grupos a produção de prostaglandina E2 diminuiu.
Alkaya <i>et al.</i> (2016)	Pasta de dente: <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus megaterium</i> e <i>Bacillus pumilus</i>	8 semanas	40	Não se aplica	PI e GI reduziram após as 8 semanas, mas sem diferença entre os grupos placebo e probiótico. Ou seja, a escovação com pasta placebo também fez efeito.
Keller <i>et al.</i> (2017)	Pastilha: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PB01, DSM 14869 e <i>Lactobacillus curvatus</i> EB10, DSM 32307	4 semanas	47	Não se aplica	Houve redução significativa no BOP e na quantidade de FCG <sup>1</sup> no grupo com probióticos. As citocinas não foram afetadas pela intervenção, bem como o microbioma salivar (sem diferença no índice de Shannon).
Kuru <i>et al.</i> (2017)	Pastilha: <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173010	4 semanas	51	Não se aplica	Nenhuma diferença intergrupo pôde ser detectada antes e depois da ingestão do probiótico, mas após 5 dias sem limpeza dental, todos os parâmetros clínicos avaliados (IG <sup>2</sup> , PI, BOP, volume de FCG, nível de IL-1 $\beta$ ) foram melhores no grupo probióticos em relação ao placebo.
Montero (2017)	Pastilha: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> e <i>Pediococcus acidilactici</i>	6 semanas/ 2x por dia	59	Não se aplica	O índice gengival do grupo teste e placebo reduziu, mas em nenhum dos outros parâmetros clínicos avaliados foi observada diferença significativa. Nas amostras do biofilme subgengival, foi observada redução significativa em <i>T. forsythia</i> no grupo teste.
Schlagenhauf <i>et al.</i> (2020)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 e ATCC PTA 5289	42 dias/ 2x por dia	72	Não se aplica	O score clínico dos parâmetros avaliados (BOP, GI, PI, CAL e PPD) foi melhor após 14 e 42 dias de intervenção, inclusive os parâmetros do grupo placebo mostraram piora pós o período de teste.

Fonte: Autores.

<sup>1</sup> FCG: Fluido Crevicular Gengival  
GI: Índice Gengival (do inglês, Gingival Index)  
BOP: Sangramento à sondagem (do inglês, *Bleeding on Probing*)  
Raspagem e Alisamento Radicular (RAR)  
PI: Índice de Placa (do inglês, *Plaque Index*)  
CAL: Perda de Inserção Clínica (do inglês, *Clinical Attachment Loss*)  
PPD: Profundidade de Bolsa Periodontal (do inglês, *Periodontal Pocket Depth*)



## B) Efeito dos Probióticos na Periodontite

Independente da classificação de estágio periodontal, os estudos avaliando o uso de probióticos como adjuvante no tratamento periodontal são muito conflitantes, devido principalmente a variabilidade de cepas utilizadas (Quadro 2). As bactérias do gênero *Lactobacillus* são as mais estudadas como terapia adjuvante associada a TPB, destaque para os estudos com o probiótico *L. reuteri*, que demonstraram melhores resultados (Ince *et al.*, 2015; Szkaradkiewicz *et al.*, 2013; Tekçe *et al.*, 2015; Teughels *et al.*, 2013; Grusovin *et al.*, 2019; Pelekos *et al.*, 2019). O estudo de Tekçe e colaboradores (2015) notaram também a persistência dessa bactéria probiótica na cavidade oral, mesmo após descontinuidade do probiótico, sugerindo que ela é capaz de colonizar e se manter no biofilme dental.

**Quadro 2.** Característica metodológicas e desfechos dos estudos clínicos que avaliaram o efeito do probiótico na Periodontite.

Referências	Probiótico (Veículo)/ Dose	Tempo	Amostra (N)	Tratamento	Desfechos
Vicario <i>et al.</i> (2012)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730 e ATCCPTA 5289/ $2 \times 10^8$ células	4 semanas/ 1x por dia	20	Não se aplica	PI, BOP e PPD foram reduzidos após o tratamento
Szkaradkiewicz, Stopa & Karpinski (2013)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289/ $10^8$ CFU	2x por dia	38	RAR	Houve redução significativa de CAL, PPD e no índice de sangramento, bem como da produção de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-17.
Teughels <i>et al.</i> (2013)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i>	12 semanas/ 2x por dia	30	RAR + probiótico	Na semana 12, todos os parâmetros clínicos (PI, GI, PPD e BOP) foram significativamente reduzidos em ambos os grupos, enquanto houve uma redução significativa da profundidade da bolsa e ganho de inserção em bolsas moderadas e profundas.
Tekçe <i>et al.</i> (2015)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i>	12 meses	40	RAR + probiótico	Os índices GI, PI, BOP e PPD reduziram após o tratamento. Menos pacientes necessitaram de cirurgia em sítios com $\geq 3$ mm.
Laleman <i>et al.</i> (2015)	Pastilha: <i>Streptococcus oralis</i> KJ3, <i>Streptococcus uberis</i> KJ2 e <i>Streptococcus rattus</i> JH145	12 semanas/ 2x por dia	48	Não se aplica	Na 12ª semana, a contagem de <i>Prevotella intermedia</i> na saliva dos pacientes do grupo probiótico foi menor que do placebo. Na 24ª semana, a % de dentes com placa foi menor no grupo probiótico. Ou seja, nenhuma diferença foi detectada ao comparar o uso adjuvante de um placebo ou o comprimido de probiótico contendo estreptococos após RAR.
Ince <i>et al.</i> (2015)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i>	3 semanas/ 2x por dia	30	RAR + probiótico	A comparação intergrupo dos parâmetros clínicos (PI, GI, BOP e PPD) mostrou redução no grupo probiótico. Os valores médios de ganho de aderência foram significativamente maiores no grupo teste.
Iwasaki <i>et al.</i> (2016)	Pastilha: <i>Lactobacillus plantarum</i> L-137	12 semanas/ 1x por dia	39	Terapia Periodontal de Suporte	Houve redução da PPD no grupo com o <i>L. plantarum</i> L-137 com pacientes com $>4$ mm de profundidade de bolsa
Morales <i>et al.</i> (2016)	Sachê: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1	12 semanas/ 1x por dia	28	RAR + probiótico	Ambos os grupos mostraram melhorias nos parâmetros clínicos avaliados. Porém, a PPD do grupo com probiótico mostrou grande redução. Após 1 ano de acompanhamento, o grupo probiótico teve uma redução estatisticamente significativa da quantidade de pacientes com $>6$ mm de bolsa.
Sajedinejad <i>et al.</i> (2017)	Pastilha: <i>Lactobacillus salivarius</i> NK02/ $10^8$ CFU	4 semanas/ 1x por dia	50	RAR + Probiótico	O enxaguante bucal com probiótico inibiu o crescimento bacteriano na saliva e no sulco subgingival e exibiu atividade antibacteriana contra <i>A. actinomycetemcomitans</i> . O tratamento

					com RAR + probiótico diminuiu o GI e BOP em comparação com o placebo.
Morales <i>et al.</i> (2018)	Sachê: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1	12 semanas/ 1x por dia	47	RAR + probiótico	Todos os grupos mostraram melhorias nos parâmetros clínicos (CAL, PPD e BOP) e microbiológicos avaliados. Os grupos probióticos e antibióticos mostraram maiores reduções na microbiota cultivável em comparação com o baseline. Mas não houve diferenças significativas entre os grupos.
Invernici <i>et al.</i> (2018)	Pastilha: <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019	30 dias/ 2x por dia	41	RAR + probiótico	Em 90 dias, o grupo teste demonstrou menor PPD em relação ao controle. Também foram contados menos patógenos periodontais do complexo laranja e vermelho.
Grusovin <i>et al.</i> (2019)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i>	3 meses/ 2x por dia	20	Não se aplica	Uma maior redução de PPD em todos os tempos e maior ganho de CAL em 6 meses e maior redução de BOP em 6 e 9 meses foram encontrados no grupo probiótico.
Pelekos <i>et al.</i> (2019)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i>	28 dias/ 2x por dia	59	RAR + probiótico	Entre os grupos de teste e controle, houve diferenças significativas intra-grupo em CAL, PPD, placa visível e % de sítios com BOP. Já entre os grupos, não foi observada diferença significativa.
Pudgar <i>et al.</i> (2020)	Sachê: <i>Lactobacillus brevis</i> e <i>Lactobacillus plantarum</i>	3 meses	40	RAR + probiótico	O número de sítios doentes nos pacientes do grupo teste e controle foi igual. Os parâmetros clínicos melhoraram em ambos os grupos.
Patyna <i>et al.</i> (2020)	Pastilha: <i>Lactobacillus brevis</i> CECT 7480 <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7481/ $1,2 \times 10^9$ CFU/ dia	3 meses	48	Desbridamento subgengival + desinfecção ativada por luz + Probiótico	Após 6 meses, todos os grupos demonstraram melhorias clínicas na PPD e CAL, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A combinação do tratamento demonstrou reduções significativamente maiores em BOP <sup>3</sup> , no índice gengival e bactérias do complexo vermelho <i>P. gingivalis</i> e <i>T. forsythia</i> em comparação com outros grupos em 6 meses ( $p < 0,05$ ).
Morales <i>et al.</i> (2021)	Sachê: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1/ $2 \times 10^7$ por dia	3 meses	47	RAR <sup>4</sup> + Probiótico	Após 12 meses, todos os grupos mostraram melhorias significativas de PPD e PI <sup>5</sup> ( $p < 0,012$ ), independentemente do tratamento e sem diferenças significativas entre os grupos. O probiótico não mostrou nenhum benefício adicional na CAL <sup>6</sup> . O número de locais e dentes com PPD <sup>7</sup> $\geq 5$ , $\geq 6$ e $\geq 7$ mm foram significativamente reduzidos em todos os grupos em 12 meses de acompanhamento ( $p < 0,025$ ), independentemente do regime de tratamento e sem diferenças significativas entre os grupos.
De Oliveira <i>et al.</i> (2021)	Pastilha: <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14 ( $1,2 \times 10^{10}$ ), <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04 ( $1,2 \times 10^{10}$ ), <i>Bifidobacterium longum</i> BI-05 ( $10^9$ ), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lr-32 ( $10^9$ ), <i>Bifidobacterium breve</i> Bb-03 ( $10^9$ ), <i>Lactobacillus casei</i> Lc-11 ( $10^9$ ), <i>Lactobacillus salivarius</i> Ls-33 ( $10^9$ ), <i>Lactobacillus plantarum</i> Lp-115 ( $10^9$ )	30 dias/ 1x por dia	48	RAR + probiótico	A maioria das espécies subgengivais e $\alpha$ -diversidade diminuíram após as terapias, enquanto a composição / diversidade intestinal foi ligeiramente ou não afetada pelos tratamentos. A melhora dos sinais clínicos foi observada em ambos os grupos, embora o grupo placebo tenha maior proporção de pacientes que responderam mal à terapia.

Fonte: Autores.

BOP: Sangramento à sondagem (do inglês, *Bleeding on Probing*)

Raspagem e Alisamento Radicular (RAR)

PI: Índice de Placa (do inglês, *Plaque Index*)

CAL: Perda de Inserção Clínica (do inglês, *Clinical Attachment Loss*)

PPD: Profundidade de Bolsa Periodontal (do inglês, *Periodontal Pocket Depth*)

### C) Efeitos dos probióticos na mucosite e peri-implantite

Poucos estudos clínicos avaliaram os efeitos da terapia probiótica como adjuvante no tratamento de doenças peri-implantares, e os achados ainda são controversos (quadro 3). Apenas os estudos de Tada (2017) e Galofré (2017) apresentaram redução significativa de parâmetros periodontais após o uso do probiótico associada a terapia. Vale ressaltar que o estudo de Tada (2017) utilizou o antimicrobiano Azitromicina antes do tratamento, o que certamente contribuiu para alterações da microbiota e os desfechos clínicos apresentados. Com isso, eles e sugeriram que o probiótico teria um papel mais destacado na prevenção da doença, e não no tratamento, pois o antimicrobiano seria utilizado para remover a microbiota patogênica e o probiótico agiria com papel de reestabelecer a microbiota em uma condição mais saudável, ajudando na recolonização.

**Quadro 3.** Característica metodológicas e desfechos dos estudos clínicos que avaliaram o efeito do probiótico na Mucosite e Peri-implantite.

Referências	Probiótico (Veículo)/ Dose	Tempo	Amostra (N)	Tratamento	Desfechos
Hallström <i>et al.</i> (2015)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 e ATCC PTA 5289/ 2 x 10 <sup>7</sup> UFC	12 semanas/ 2x por dia	49	Desbridamento mecânico antes do início.	Após 4 e 12 semanas, todos os parâmetros clínicos melhoraram em ambos os grupos. A PPD e BOP foram significativamente reduzidos em comparação com o <i>baseline</i> , mas nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos
Mongardini <i>et al.</i> (2016)	Pastilha: <i>Lactobacillus plantarum</i> e <i>Lactobacillus brevis</i>	14 dias/ 1x por dia	20	Remoção de placa profissionalmente (PAPR) e terapia fotodinâmica (PDT) + probiótico	Nenhuma diferença significativa nos resultados clínicos foi observada entre os grupos.
Tada <i>et al.</i> (2017)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 e ATCC PTA 5289/ 1 x 10 <sup>8</sup> CFU	6 meses/ 1x por dia	30	Azitromicina (500mg por 3 dias) antes do início	Foi observada uma redução na PPD no grupo de probióticos em 4 e 24 semanas, o que não ocorreu no grupo placebo. O índice de sangramento modificado também reduziu no grupo probiótico após 24 semanas.
Galofré <i>et al.</i> (2017)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i>	30 dias/ 1x por dia	44	Terapia mecânica não cirúrgica + probiótico	Melhora na BOP e PPD tanto no sítio do implante quanto na boca inteira. Redução de <i>P. gingivalis</i> em implantes com mucosite. (p= 0,031).
Pena <i>et al.</i> (2018)	Pastilha: <i>Lactobacillus reuteri</i>	30 dias	50	Desbridamento mecânico + 0,12% clorexidina + Probiótico	Nenhuma alteração importante da microbiota subgingival foi registrada em diferentes tempos entre os grupos durante o estudo. Ou seja, a clorexidina teve um papel importante na redução dos sinais clínicos, sem diferença para o grupo probiótico.
Laleman <i>et al.</i> (2019)	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289 e DSM 17938/ 1.0 x 10 <sup>8</sup> em 5 gotas	12 semanas	19	Desbridamento mecânico + Probiótico	Todos os parâmetros clínicos (BOP, PPD, PI) diminuíram significativamente após 12 e 24 semanas. No nível do implante, a única diferença estatisticamente significativa foi uma maior diminuição nos níveis de placa do probiótico em relação ao grupo controle.

Fonte: Autores.

## 4. Discussão

Nos últimos anos houve um aumento dos estudos envolvendo terapias de reequilíbrio ecológico, que visam o restabelecimento da homeostase entre microbiota e hospedeiro, tendo por consequência a melhora da doença. A terapia

periodontal mecânica (TPB) continua sendo a base do tratamento da periodontite, porém, nem todos os pacientes respondem de maneira satisfatória ou mesmo são capazes de manter um estado de saúde periodontal a longo prazo após a terapia (Drisko, 2002). Assim sendo, diversos adjuvantes a TPB têm sido investigados com o intuito de aumentar a eficácia do tratamento periodontal e manutenção dos dentes, propiciando uma melhor qualidade de vida ao paciente (Drisko, 2002; Heitz-Mayfield & Lang, 2012).

Na última década, a eficácia do uso de probióticos, associados ou não à TPB, tem sido investigada como uma abordagem ecológica para o tratamento das DP, com o objetivo de se evitar o uso indiscriminado de antimicrobianos. Entretanto, muitas questões sobre seu correto emprego no manejo de diferentes formas de DP ainda necessitam ser elucidadas. Esta revisão teve como objetivo trazer ferramentas para auxiliar na escolha de melhores protocolos e estimular que novos estudos sejam realizados para definir o melhor tratamento.

Os dados disponíveis na literatura sobre a eficácia do uso de probióticos no tratamento da doença periodontal são controversos, com grandes variações nas metodologias usadas e na qualidade dos estudos (Apêndice 1). Porém vários estudos utilizando probióticos como adjuvantes à TPB demonstraram algum benefício adicional ao tratamento básico, principalmente quando usado de forma tópica (Vicario *et al.*, 2012; Teughels *et al.*, 2013; Szkaradkiewicz *et al.*, 2013; Toiviainen, *et al.*, 2014; Tekce *et al.*, 2015; Ince *et al.*, 2015; Iwasaki *et al.*, 2016; Morales *et al.*, 2016; Keller *et al.*, 2017; Erenkuru *et al.*, 2017; Sajedinejad *et al.*, 2017; Invernici *et al.*, 2018; Grusovin *et al.*, 2019; Laleman *et al.*, 2019; Patyna *et al.*, 2020; Schlagenhauf *et al.*, 2020). É interessante apontar que, dentre os estudos que utilizaram o probiótico de maneira tópica com eficácia terapêutica, o produto de escolha em sua maioria envolvia o *L. reuteri*, especificamente as estirpes DSM17938, ATCC 55730 e ATCC PTA 5289. Invernici e colaboradores (2018) fizeram uso da estirpe HN019 de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* e Iwasaki (2016) utilizou o probiótico *Lactobacillus plantarum* L-137, também relataram maior redução na profundidade de sondagem, ganho de inserção clínica e redução das citocinas pró-inflamatórias no grupo que recebeu a terapia probiótica. Essas estirpes já foram associadas à melhora de sintomas gastrointestinais, como diarreia causada por antibióticos, redução do tempo de trânsito intestinal, entre outros (Ouwehand *et al.*, 2009; Paineau *et al.*, 2008; West *et al.*, 2013; Hibberd *et al.*, 2017; Turner *et al.*, 2017). Considerando o probiótico *L. rhamnosus*, foi observada redução na profundidade de sondagem e redução na necessidade de cirurgia periodontal (Morales *et al.*, 2016). Todavia, em outro estudo avaliando o probiótico *L. rhamnosus* SP1, o mesmo grupo de Morales e colaboradores (2018), não encontram diferença estatística entre os grupos, apesar da melhora nas medidas clínicas. Tendo em consideração os probióticos em pastilha contendo *Streptococcus oralis* KJ3, *S. uberis* KJ2 e *S. rattus* JH145, não demonstraram diferença estatística entre os grupos teste e controle (Laleman *et al.*, 2015).

Outro interessante achado foi que a utilização de iogurte suplementado de probiótico demonstrou um efeito protetor na progressão da gengivite, evitando inflamação gengival em indivíduos que suspenderam a higiene oral (Kuru *et al.*, 2017). Isso sugere que o uso constante de iogurtes probióticos poderia contribuir na manutenção da saúde bucal, favorecendo a colonização de uma microbiota em equilíbrio.

Apesar da variabilidade em estirpes de probióticos, veículo utilizado e dose, a maioria dos estudos analisados (57%) mostraram resultados positivos. Vale ressaltar que as análises foram realizadas em curto espaço de tempo, o que pode ser um indicativo de que o efeito benéfico adicional do probiótico se mantenha apenas enquanto ele estiver sendo utilizado, e a curto prazo (Teughels *et al.*, 2013), perdendo eficácia a longo prazo após seu uso. De fato, Grusovin e colaboradores (2019) suportam essa hipótese ao realizarem um estudo longitudinal com o uso tópico do probiótico durante 3 meses, seguido de períodos alternados de 3 meses sem probiótico, por até 1 ano. Os autores relatam melhoras clínicas significativamente superiores do probiótico em todos os tempos de reavaliação. Vale ressaltar que apenas 10 indivíduos foram alocados em cada grupo terapêutico, o que compromete a robustez desses achados.

Comparações do impacto de probióticos sobre a doença periodontal são extremamente difíceis, visto que os desenhos experimentais são muito diversos, com diferentes escolhas de cepa probiótica, veículo e a dose utilizada, além de diferentes métodos de análises de impacto positivo (parâmetros clínicos X parâmetros microbiológicos) (Invernici *et al.*, 2018; Morales *et al.*, 2018; Tekce *et al.* 2015; Penala *et al.* 2016; Laleman *et al.* 2015). As técnicas de análise microbiológica utilizadas geralmente se limitam a um número pequeno de espécies periodontais, o que contradiz o atual conhecimento ecológico, sobre o papel da microbiota como um todo sobre a condição periodontal. Logo, é questionável se essas pequenas diferenças estatísticas têm alguma real aplicabilidade clínica a ponto de alterar o protocolo padrão da TPB. Os resultados da TPB, apesar de apresentarem certa variabilidade, são na verdade consistentes em seu impacto a curto prazo sobre a microbiota e resposta clínica favorável.

Esses achados suportam a hipótese que o probiótico poderia auxiliar na recolonização da microbiota periodontal após a remoção mecânica da microbiota disbiótica pela TPB. Possivelmente, esse papel é mais positivo na prevenção da reincidência de doença periodontal do que de fato como método adjuvante no tratamento.

## 5. Considerações Finais

De forma geral, o uso adjuvante de probióticos, seja por efeito local ou sistêmico, parece trazer algum benefício clínico adicional ao tratamento e, em alguns casos, esse efeito pode ser observado também nos parâmetros microbiológicos.

Todavia, os protocolos de tratamento e os desfechos observados nos estudos são extremamente variáveis, sendo difícil determinar, até o momento, a melhor forma de utilização dos probióticos. Mais estudos clínicos são necessários para o estabelecimento do melhor protocolo.

## Referências

- Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I. & D&whirst F.E. (2005). Defining the normal bacteria flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.* 43:5721-5732.
- Ahn J.Y.L., Paster B., Ganly I., Morris L., Pei Z. & Hay&s R.B. (2011). Oral Microbiome Profiles: 16S rRNA Pyrosequencing and Microarray Assay Comparison. *PLoS ONE* 6(7): e22788.
- Albandar, J.M. (2002). Periodontal diseases in North America. *Periodontol.* 2000 29, 31–69.
- Alanzi, A., Honkala, S., Honkala, E., Varghese, A., Tolvanen, M., & Söderling, E. (2018). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on gingival health, dental plaque, and periodontopathogens in adolescents: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Beneficial microbes*, 9(4), 593-602.
- Alkaya, B., Laleman, I., Keceli, S., Ozcelik, O., Cenk Haytac, M., & Teughels, W. (2017). Clinical effects of probiotics containing *Bacillus* species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. *Journal of periodontal research*, 52(3), 497-504.
- Arimatsu K., Yamada H., Miyazawa H., Minagawa T., Nakajima M., Ryd&r Mi., Gotoh K., Motooka D., Nakamura S., Lida T. & Yamazaki K. (2014). Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci. Rep.* 4, 4828.
- Armitage, G.C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals Periodontol.* 4, 1-6.
- Astesana DM, Zimmermann JA, Frizzo LS, Zbrun MV, Blajman JE, Berisvil AP, Romer-Scharpen A, Signorini ML, Rosmini MR, Soto LP. Development and storage studies of high density microcapsules containing *Lactobacillus* spp. strains as nutritional supplement in young calves. *Rev Argent Microbiol.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.11.001>
- Avila M., Ojcius D.M. e Yilmaz O. (2009). The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA Cell Biol.* 405–411.0874.
- Awano S., Ansai T., Takata Y., Soh I., Akifusa S., Hamasaki T., Yoshida A., Sonoki K., Fujisawa K. & Tak&hara T. (2008). Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *J. Dent. Res.* 87(4):334-9.
- Baelum V. & Scheutz F. (2002). Periodontal diseases in Africa. *Periodontol.* 2000, 79–103.
- Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol* 2000 2013, 62(1): 203–217.
- B&ck J. D. & Off&nbach&r S. (2005). Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol.* 76(11 Suppl):2089-100.
- Bik E.M., Long C.D., Armitage G.C., Loomer P., Emerson J., Mongodin E.F., Nelson K.E., Gill S.R., Fraser-Liggett C.M. & R&Iman D.A. (2010). Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *ISME J.* 4, 962–974.



- Blaser, M.J. (2011). Antibiotic overuse: stop the killing of beneficial bacteria. *Nature* 476, 393–394.
- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Clostridium difficile Infection A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(8): 693-702.
- Carlet J, Pittet D. Access to antibiotics: a safety and equity challenge for the next decade. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013; 2.
- Carranza F.A., N&wman M.G. & Tak&ci H.H. (2003). Periodontia Clínica. 9ª edição. São Paulo. Guanabara Koogan.
- Chhibber-Goel J, Singhal V, Bhowmik D, Vivek R, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. Linkages between oral commensal bacteria and atherosclerotic plaques in coronary artery disease patients. *NPJ Biofilms and Microbiomes.* 2016, 2 (7). doi:10.1038/s41522-016-0009-7.
- Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMTP, Rosado EL, Soares-Mota M. Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond).* 2017, 41(11):1607-1614. doi: 10.1038/ijo.2017.
- Cunha-Cruz, J., Hujuel, P.P. & Kr&ssin, N.R. (2007). Oral health-related quality of life of periodontal patients. *J. Perio. Res.* 42, 169-176.
- de Oliveira, A. M., Lourenço, T. G. B., & Colombo, A. P. V. (2021). Impact of systemic probiotics as adjuncts to subgingival instrumentation on the oral-gut microbiota associated to periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology.*
- Dewhirst, F.E., Chen, T., Izard, J., Paster B.J., Tanner A.C.R., Yu W., Lakshmanan A. & Wad& W.G. (2010). The Human Oral Microbiome. *J. Bacteriol.* 0021-9193/10.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010.
- Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology.* 2011, 140(6):1713-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.011.
- Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015, 60 (2):129-34. doi: 10.1093/cid/civ085.
- Dye B.A. (2012). Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol.* 2000. 58(1):10-25.
- Drisko CH. (2001) Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000.;25:77-88.
- Ercan, N., Olgun, E., Kisa, Ü., & Yalim, M. (2020). Effect of synbiotics in the treatment of smokers and non-smokers with gingivitis: randomized controlled trial. *Australian dental journal,* 65(3), 210-219.
- Filoché S., Wong L. & Sissons C.H. (2010). Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology. *J. Dent. Res.* 89(1):8-18.
- Galofré, M., Palao, D., Vicario, M., Nart, J., & Violant, D. (2018). Clinical and microbiological evaluation of the effect of Lactobacillus reuteri in the treatment of mucositis and peri-implantitis: A triple-blind randomized clinical trial. *Journal of periodontal research,* 53(3), 378-390.
- Genco R.J., Grossi S.G., Nishimura A.Ho.F. & Murayama Y. (2005). A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J. Periodontol.* 76:2075–2084.
- Geerts SO, Nys M, Mol PD, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH. Systemic Release of Endotoxins Induced by Gentle Mastication: Association With Periodontitis Severity. *J Periodontol.* 2002, 73 (1): 73-78.
- Gillings MR, Paulsen IT, Tetu SG. Ecology and Evolution of the Human Microbiota: Fire, Farming and Antibiotics. *Genes (Basel)* 2015, 6(3): 841–857. doi: 10.3390/genes6030841.
- Gill S.R. (2011). Gill lab: research overview. Department of Microbiology & Immunology, University of Rochester Medical Center: Rochester, NY.
- Grusovin, M. G., Bossini, S., Calza, S., Cappa, V., Garzetti, G., Scotti, E., ... & Mensi, M. (2019). Clinical efficacy of Lactobacillus reuteri-containing lozenges in the supportive therapy of generalized periodontitis stage III and IV, grade C: 1-year results of a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *Clinical oral investigations,* 1-10.
- Hallström, H., Lindgren, S., Widén, C., Renvert, S., & Twetman, S. (2016). Probiotic supplements and debridement of peri-implant mucositis: a randomized controlled trial. *Acta Odontologica Scandinavica,* 74(1), 60-66.
- Hallström, H., Lindgren, S., Yucel-Lindberg, T., Dahlén, G., Renvert, S., & Twetman, S. (2013). Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontologica Scandinavica,* 71(3-4), 828-833.
- Hasslöf, P., West, C. E., Videhult, F. K., Brandelius, C., & Stecksén-Blicks, C. (2013). Early intervention with probiotic Lactobacillus paracasei F19 has no long-term effect on caries experience. *Caries research,* 47(6), 559-565.
- Haffajee A.D., Cugini M.A., Dibart S., Smith C., Kent Jr.R.L. & Socransky S.S. (1997). The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.* 24:324-334.
- Hajela N, Ramakrishna BS, Nair GB, Abraham P, Gopalan S, Ganguly NK. Gut microbiome, gut function, and probiotics: Implications for health. *Indian J Gastroenterol.* 2015, 34(2):93-107. doi: 10.1007/s12664-015-0547-6.
- Han YW, Wang X. Mobile Microbiome: Oral Bacteria in Extra-oral Infections and Inflammation. *J Dent Res.* 2013, 92(6):485-91. doi: 10.1177/0022034513487559.

- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Periodontal disease as reservoir for multi-resistant and hydrolytic enterobacterial species. *J Periodontol* 2000, 71: 1554-1560.
- Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. (2013) Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol* 2000. Jun;62(1):218-31. doi: 10.1111/prd.12008.
- Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, Rolny P, Lindegren H, Cedgård L, Wettergren Y. (2017) Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017 Jul 3;4(1):e000145
- Hillman JD1, Brooks TA, Michalek SM, Harmon CC, Snoep JL, van Der Weijden CC. Hornef M. Pathogens, Commensal Symbionts, and Pathobionts: Discovery and Functional Effects on the Host. *ILAR J* 2015, 56(2):159-62.
- Horz H.P., Conrads G. (2007). Diagnosis and anti-infective therapy of periodontitis. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 5(4):703-15.
- Ince, G., Gursoy, H., Ipci, D., Cakar, G., Alturfan, E., & Yılmaz, S. (2015). clinical and biochemical evaluation of *Lactobacillus reuteri* containing lozenges as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in chronic periodontitis: p0199. *Journal of Clinical Periodontology*, 42.
- Iniesta, M., Herrera, D., Montero, E., Zurbriggen, M., Matos, A. R., Marín, M. J., ... & Sanz, M. (2012). Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 39(8), 736-744.
- Invernici, M. M., Salvador, S. L., Silva, P. H., Soares, M. S., Casarin, R., Palioto, D. B., ... & Messora, M. R. (2018). Effects of *Bifidobacterium* probiotic on the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 45(10), 1198-1210.
- Iwasaki, K., Maeda, K., Hidaka, K., Nemoto, K., Hirose, Y., & Deguchi, S. (2016). Daily intake of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 decreases the probing depth in patients undergoing supportive periodontal therapy. *Oral Health Prev Dent*, 14(3), 207-14.
- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short- term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010, 24;5(3):e9836.
- Jenkinson H.F. e Lamont R.L. (2005) Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends. Microbiol.* 13:589–595.
- Jenkinson H.F. (2011). Beyond the oral microbiome. *Environment. Microbiol.* 13(12), 3077–3087.
- John GK, Wang L, Nanavati J, Twose C, Singh R, Mullin G. Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2018, 16;9(3). doi: 10.3390/genes9030167.
- Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013, 14;110(9):1696-703.
- Keller, M. K., Brandsborg, E., Holmstrøm, K., & Twetman, S. (2018). Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: a randomised controlled trial. *Beneficial microbes*, 9(3), 487-494.
- Kobayashi R, Kobayashi T, Sakai F, Hosoya T, Yamamoto M, Kurita-Ochiai T. Oral administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 is effective in preventing *Porphyromonas gingivalis*-accelerated periodontal disease. *Sci Rep*. 2017, 7(1):545.
- Kolenbrander P.E., Andersen R.N., Blehert D.S., Eglund P.G., Foster J.S., Palmer Jr.R.J. (2002). Communication among oral bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 66:486-505.
- Koren O., Spor A., Felin J., Fåk F., Stombaugh J., Tremaroli V., et al. (2011). Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 108 (Suppl 1):4592-8.
- Kuru, B. E., Laleman, I., Yalınzoğlu, T., Kuru, L., & Teughels, W. (2017). The influence of a *Bifidobacterium animalis* probiotic on gingival health: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*, 88(11), 1115-1123.
- Laleman, I., Pauwels, M., Quirynen, M., & Teughels, W. (2020). The usage of a lactobacilli probiotic in the non-surgical therapy of peri-implantitis: A randomized pilot study. *Clinical oral implants research*, 31(1), 84-92.
- Laleman, I., Yılmaz, E., Özcelik, O., Haytac, C., Pauwels, M., Herrero, E. R., ... & Teughels, W. (2015). The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *Journal of clinical periodontology*, 42(11), 1032-1041.
- Lee, J. K., Kim, S. J., Ko, S. H., Ouwehand, A. C., & Ma, D. S. (2015). Modulation of the host response by probiotic *Lactobacillus brevis* CD 2 in experimental gingivitis. *Oral diseases*, 21(6), 705-712.
- Li X., Kolltveit K.M., Tronstad L. e Olsen I. (2000). Systemic diseases caused by oral infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 13:547-558.
- Lira-Junior R, Figueredo CM. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? *World J Gastroenterol*. 2016, 21; 22(35): 7963–7972.
- Liu B., Faller L.L., Klitgord N., Mazumdar V. e Ghodsi M. (2012). Deep Sequencing of the Oral Microbiome Reveals Signatures of Periodontal Disease. *PLoS ONE* 7(6): e37919.
- Maden, E. A., Altun, C., & Açikel, C. (2017). The efficacy of xylitol, Xylitol-Probiotic and fluoride dentifrices in plaque reduction and gingival inflammation in children: a randomised controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent*, 15(2), 117-21.
- Meurman J.H. (2010). Oral microbiota and cancer. *J. Oral Microbiol.* Aug 10;2.

- Mongardini, C., Pilloni, A., Farina, R., Di Tanna, G., & Zeza, B. (2017). Adjunctive efficacy of probiotics in the treatment of experimental peri-implant mucositis with mechanical and photodynamic therapy: a randomized, cross-over clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 44(4), 410-417.
- Montero, E., Iniesta, M., Rodrigo, M., Marín, M. J., Figuero, E., Herrera, D., & Sanz, M. (2017). Clinical and microbiological effects of the adjunctive use of probiotics in the treatment of gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 44(7), 708-716.
- Morales, A., Carvajal, P., Silva, N., Hernandez, M., Godoy, C., Rodriguez, G., ... & Gamonal, J. (2016). Clinical effects of *Lactobacillus rhamnosus* in non-surgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 1-year follow-up. *Journal of periodontology*, 87(8), 944-952.
- Morales, A., Gandolfo, A., Bravo, J., Carvajal, P., Silva, N., Godoy, C., ... & Gamonal, J. (2018). Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 9-month follow-up. *Journal of Applied Oral Science*, 26.
- Morales, A., Contador, R., Bravo, J., Carvajal, P., Silva, N., Strauss, F. J., & Gamonal, J. (2021). Clinical effects of probiotic or azithromycin as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of stage III periodontitis: a pilot randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*, 21(1), 1-15.
- Ministério da Saúde. (2011) Projeto SBBrazil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal – Resultados Principais.
- Nakajima M., Arimatsu K., Kato T., Matsuda Y., Minagawa T., Takahashi N. et al. (2015). Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. *PlosOne* 10: e0134234.
- Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Periodontia Clínica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- Omar JM, Chan YM, Jones ML, Prakash S, Jones PJH. *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus amylovorus* as probiotics alter body adiposity and gut microflora in healthy persons. *J Funct Foods* 2013, 5(1):116-123. doi: 10.1016/j.jff.2012.09.001.
- OMS – Organização Mundial de Saúde. World health survey (WHS). Geneva: World Health Organization, (2006). Available at: (<http://www.who.int/healthinfo/survey/en/index.html>).
- Offenbacher S., Beck J.D., Lief S., Slade G. (1998). Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. *J. Dent. Educ.* 62(10):852-8.
- O'Toole PW, Cooney JC. Probiotic bacteria influence the composition and function of intestinal microbiota. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008; (8).
- Ouwehand AC, Invernici MM, Furlaneto FAC, Messora MR. (2018) Effectiveness of Multistrain Versus Single-strain Probiotics: Current Status and Recommendations for the Future. *J Clin Gastroenterol.* 52 (1).
- Paineau D, Carcano D, Leyer G, Darquy S, Alyanikian MA, Simoneau G, Bergmann JF, Brassart D, Bornet F, Ouwehand AC. (2008) Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunol Med Microbiol.* Jun;53(1):107-13.
- Page R.C., Offenbacher S., Schroeder H.E., Seymour G.J. e Kornman K.S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol.* 2000 14, 216-48.
- Parahitiyawa N.B., Scully C., Leung W.K., Jin L.J. e Samaranyake L.P. (2010). Exploring the oral bacterial flora: current status and future directions. *Oral Dis.* 16: 10.
- Patyna, M., Ehlers, V., Bahlmann, B., & Kasaj, A. (2021). Effects of adjunctive light-activated disinfection and probiotics on clinical and microbiological parameters in periodontal treatment: a randomized, controlled, clinical pilot study. *Clinical Oral Investigations*, 25(6), 3967-3975.
- Pelekos, G., Ho, S. N., Acharya, A., Leung, W. K., & McGrath, C. (2019). A double-blind, parallel-arm, placebo-controlled and randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as an adjunct in periodontal care. *Journal of clinical periodontology*, 46(12), 1217-1227.
- Peña, M., Barallat, L., Vilarrasa, J., Vicario, M., Violant, D., & Nart, J. (2019). Evaluation of the effect of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis: a triple-blind randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*, 23(4), 1673-1683.
- Peng Z, Jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang YW, Sun X. Update on Antimicrobial Resistance in *Clostridium difficile*: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol.* 2017 Jul;55(7):1998-2008. doi: 10.1128/JCM.02250-16.
- Pussinen PJ, Vilkkuna-Rautiainen T, Alfthan G, Palosuo T, Jauhiainen M, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Asikainen S. Severe Periodontitis Enhances Macrophage Activation via Increased Serum Lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004, 24:2174-2180.
- Pudgar, P., Povšič, K., Čuk, K., Seme, K., Petelin, M., & Gašpersič, R. (2021). Probiotic strains of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum* as adjunct to non-surgical periodontal therapy: 3-month results of a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 25(3), 1411-1422.
- Reichert S, Haffner M, Keyßer G, Schäffer C, Stein JM, Schaller H-G, Wienke A, Strauss H, Heide S, Schulz S. Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 591–598.
- Ricoldi MST, Furlaneto FAC, Oliveira LFF, Teixeira GC, Pischiotini JP, Moreira ALG, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* on the non-surgical treatment of periodontitis. A histomorphometric, microtomographic and immunohistochemical study in rats. *PLoS One.* 2017, 12(6):e0179946.
- Rosebury, T. (1966) Microbiology. *J. Am. Dent. Assoc.* 72 (6):1439-47.
- Sajedinejad, N., Paknejad, M., Houshmand, B., Sharafi, H., Jelodar, R., Zahiri, H. S., & Noghabi, K. A. (2018). *Lactobacillus salivarius* NK02: a potent probiotic for clinical application in mouthwash. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 10(3), 485-495.

- Seymour G.J., Ford P.J., Cullinan M.P., Leishman S. e Yamazaki K. (2007). Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin. Microbiol. Infect.* 13 Suppl 4:3-10.
- Schlagenhauf, U., Jakob, L., Eigenthaler, M., Segerer, S., Jockel-Schneider, Y., & Rehn, M. (2016). Regular consumption of Lactobacillus reuteri-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: an RCT. *Journal of clinical periodontology*, 43(11), 948-954.
- Schlagenhauf, U., Rehder, J., Gelbrich, G., & Jockel-Schneider, Y. (2020). Consumption of Lactobacillus reuteri-containing lozenges improves periodontal health in navy sailors at sea: A randomized controlled trial. *Journal of periodontology*, 91(10), 1328-1338.
- Socransky S.S. e Haffajee A.D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontol.* 2000; 38:153-187.
- Stensson, M., Koch, G., Coric, S., Abrahamsson, T. R., Jenmalm, M. C., Birkhed, D., & Wendt, L. K. (2014). Oral administration of Lactobacillus reuteri during the first year of life reduces caries prevalence in the primary dentition at 9 years of age. *Caries research*, 48(2), 111-117.
- Szkaradkiewicz, A. K., Stopa, J., & Karpiński, T. M. (2014). Effect of oral administration involving a probiotic strain of Lactobacillus reuteri on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 62(6), 495-500.
- Stelzel M, Conrads G, Pankuweit, Maisch B, Vogt S, Moosdorf R, Flores-de-Jacoby L. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in Aortic Tissue by PCR. *J Periodontol* 2002, 73:868-870.
- Tada, H., Masaki, C., Tsuka, S., Mukaibo, T., Kondo, Y., & Hosokawa, R. (2018). The effects of Lactobacillus reuteri probiotics combined with azithromycin on peri-implantitis: A randomized placebo-controlled study. *Journal of prosthodontic research*, 62(1), 89-96.
- Tekce, M., Ince, G., Gursoy, H., Dirikan Ipci, S., Cakar, G., Kadir, T., & Yılmaz, S. (2015). Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *Journal of clinical periodontology*, 42(4), 363-372.
- Teughels, W., Durukan, A., Ozcelik, O., Pauwels, M., Quirynen, M., & Haytac, M. C. (2013). Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology*, 40(11), 1025-1035.
- Theodoro, L. H., Claudio, M. M., Nuernberg, M. A. A., Miessi, D. M. J., Batista, J. A., Duque, C., & Garcia, V. G. (2019). Effects of Lactobacillus reuteri as an adjunct to the treatment of periodontitis in smokers: randomised clinical trial. *Beneficial microbes*, 10(4), 375-384.
- Theriot CM, Koenigsnecht MJ, Carlson Jr PE, Hatton GE, Nelson AM, Li B, Huffnagle GB, Li J, Young VB. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nat Commun.* 2014; 5: 3114.
- Toiviainen, A., Jalasvuori, H., Lahti, E., Gursoy, U., Salminen, S., Fontana, M., ... & Söderling, E. (2015). Impact of orally administered lozenges with Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation, and the oral microbiome in healthy adults. *Clinical oral investigations*, 19(1), 77-83.
- Tonetti M.S. & Mombelli A. (1999). Early-onset periodontitis. *An. Periodontol.*, 4, 39-53.
- Turner RB, Woodfolk JA, Borish L, Steinke JW, Patrie JT, Muehling LM, Lahtinen S, Lehtinen MJ. (2017) Effect of probiotic on innate inflammatory response and viral shedding in experimental rhinovirus infection - a randomised controlled trial. *Benef Microbes.* 2017 Apr 26;8(2):207-215.
- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr Rev.* 2012, 70(1):38-44.
- Vicario, M., Santos, A., Violant, D., Nart, J., & Giner, L. (2013). Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic Lactobacillus reuteri Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3-4), 813-819.
- Vohra, F., Bukhari, I. A., Sheikh, S. A., Albaijan, R., Naseem, M., & Hussain, M. (2020). Effectiveness of scaling and root planing with and without adjunct probiotic therapy in the treatment of chronic periodontitis among shamma users and non-users: A randomized controlled trial. *Journal of periodontology*, 91(9), 1177-1185.
- West CE, Hammarström ML, Hernell O. (2013) Probiotics in primary prevention of allergic disease--follow-up at 8-9 years of age. *Allergy.* Aug;68(8):1015-20.
- Williams R.C., Barnett A.H. & Claffey N. (2008). The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view. *Curr. Med. Res. Opin. Infoma. U.K. Ltd.* 24: 1635-1643.
- Williams NT. Probiotics. *Am J Health-Syst Pharm.* 2010, 10. doi: 10.2146/ajhp090168.
- Yuki, O. D. A., Furutani, C., Mizota, Y., Wakita, A., Mimura, S., Kihara, T., ... & Nikawa, H. (2019). Effect of bovine milk fermented with Lactobacillus rhamnosus L8020 on periodontal disease in individuals with intellectual disability: a randomized clinical trial. *Journal of Applied Oral Science*, 27.
- Zarco M.F., V&ss T.J. & Ginsburg G.S. (2012). The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis.* 18, 109-120.
- Zaura E., Keijsers B.J, Huse S.M. & Crielaard W. (2009). Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiol.* 9:259.