FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Pós-graduação em Periodontia

Alcides Manoel da Fonseca Segundo

PROBIÓTICOS COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS PERIODONTAIS

Sete Lagoas
2021

Alcides Manoel da Fonseca Segundo

PROBIÓTICOS COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS PERIODONTAIS

Monografia apresentada ao curso de especialização Latu Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Periodontia.

Orientador: Leonardo Silveira Damasceno

Área de concentração: Odontologia

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

Alcides Manoel Da Fonseca Segundo

PROBIÓTICOS COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS PERIODONTAIS

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Periodontia

Área de concentração: Periodontia

Aprovada em 09/12/21 pela banca constituída dos seguintes professores:

Profa. Leonardo Damasceno- FACSETE

Prof. Jorge Mansur- FACSETE

Sete Lagoas 09 de Dezembro 2021

A minha esposa Neide, meus filhos Samuel, João Lucas e Maria Teresa

Ao Mestre Adalberto Miranda (in memoriam)

RESUMO

A doença periodontal é a principal causadora de perda dentária em todo o mundo. É uma doença crônica relacionada a uma severa resposta imuno-inflamatória do hospedeiro frente ao desafio imposto pelo biofilme disbiótico. A terapia mais efetiva envolve educação e conscientização sobre autocuidado, remoção mecânica do biofilme bacteriano e por vezes antibioticoterapia. É crescente o interesse por terapias que promovam redução no uso indiscriminado de antibióticos uma vez que o surgimento de cepas resistentes é uma preocupação para os sistemas de saúde. Probióticos são organismos vivos que podem trazer benefícios quando consumidos adequadamente. Algumas Cepas bacterianas são utilizadas rotineiramente em diversas áreas médicas. Atualmente, a modificação do biofilme e a terapia de modulação do sistema imunológico com organismos vivos têm mostrado resultados promissores em periodontia. Não existem protocolos válidos sobre sua utilização, bem como Cepas viáveis, veículos de administração e posologia. Novos estudos são necessários para aprofundamento sobre o assunto.

- Palavras-chave: Probióticos, Periodontite, saúde oral e doenças periodontais

ABSTRACT

Periodontal disease is the main cause of dental loss world wide. It is a chronic illness related to a severe immune-inflammatory response of the host, which is faced by the challenge imposed by the dysbiotic biofilm. The most effective therapy involves education and awareness concerning self-care, mechanical removal of bacterial biofilm and, in some cases, antibiotictherapy. There is a growing interest for therapies that promote a reduction in indiscriminate use of antibiotics, given that the emergence of resistant bacterials trains is a concern of the health systems. Probiotics are living organisms that can be beneficial when properly consumed. Some of its strains are routinely utilized in several medical fields. Currently, the modification of biofilm and immune system modulation therapy with living organisms have demonstrated promising results in periodontics. There are no valid protocols regarding its utilization, such as viables trains, means of application of the treatment, or its dosage. New studies are required for further enlightenment of the matter

Keywords: Probiotics, Periodontitis, Oral health e Periodontal disease

LISTA DE TABELAS

Tabela – 1 Probióticos e seus efeitos na cavidade oral 15

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico – 1	Probiotics AND Periodontitis	14
Gráfico – 2	Probiotics AND Periodontitis AND Periodontal health AND Periodontal disease	14

SUMÁRIO

1-	**INTRODUÇÃO**	**9**
2-	**REVISÃO DA LITERATURA**	**10**
3-	**DISCUSSÃO**	**13**
4-	**CONCLUSÃO**	**22**
	REFERÊNCIAS	

INTRODUÇÃO

A periodontite é definida como uma doença inflamatória crônica multifatorial associada ao biofilme disbiótico, caracterizada pela destruição dos tecidos periodontais. Esta condição apresenta alta prevalência e distribuição entre as mais diversas populações e possui como principais características a perda dos tecidos de suporte dentário, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. Pode-se constatar e mensurar as perdas teciduais através de exames clínicos de rotina como a sondagem periodontal e a partir de exames radiológicos (PAPAPANOU *et al*, 2018).

A doença periodontal é muito estudada e o sucesso no tratamento ou até mesmo o controle da doença representam um desafio para o profissional dentista. O protocolo de tratamento da periodontite requer, inevitavelmente, educação, treinamento e participação ativa do doente no controle de placa, a remoção mecânica dos acúmulos bacterianos pelo profissional e, antibioticoterapia em situações específicas. Após avaliação dos critérios clínicos, indicar a necessidade de intervenção cirúrgica. (RHEMREV *et al*, 2006; HAFFAJEE, PATEL e SOCRANSKY, 2008)

Neste contexto, diversos estudos têm proposto alternativas à terapia periodontal baseada em debridamento e antibioticoterapia. Uma das linhas estudadas atualmente sugere uso de probióticos em pacientes que estão em tratamento periodontal. (MORALES *et al,* 2016. TEKCE *et al,* 2015. TEUGHELS *et al,* 2013). Probióticos são microrganismos vivos que podem oferecer benefícios a saúde geral e oral, seja modificando a flora ou atuando como imunomoduladores, podendo ser úteis no arsenal do profissional contra doenças periodontais. (TEUGHELS, LOOZEN e QUIRYNEN, 2011; GUARNER, *et al*, 2017).

Essa monografia é descritiva, e usou como metodologia um levantamento bibliográfico seguido de análise da literatura no período de 2005 até 2020, utilizando somente estudos *in vivo*.

REVISÃO DA LITERATURA

Na década de 1970 surge o termo probióticos, definido pela Organização Mundial da Saúde como microrganismos que trazem benefícios à saúde quando consumidos em quantidades adequadas. Explorados intensamente pelas indústrias farmacêutica e alimentícia são amplamente divulgados como promotores de saúde sendo indicados e recomendados por entidades médicas como adjuvantes em terapias de reforço imunológico (RAUD, 2008).

Os estudos mais consistentes e os resultados mais impactantes sobre o tema são voltados para a medicina gastrointestinal, porém é crescente o interesse pela exploração das potencialidades destes microrganismos. Novos protocolos, formulações e aplicações são relatados em periódicos de diversas áreas da saúde como farmacêuticos, odontológicos, nutricionais, dermatológicos (WGO, 2020).

Em condições normais a maturação do biofilme parece não apresentar grande desafio ao sistema imunológico do hospedeiro apesar deste desafio estar constantemente presente. Em algum momento, com as mudanças ocorridas no meio oral e na composição bacteriana do biofilme, este torna-se disbiótico e passa a apresentar um maior desafio ao organismo que somado às repostas sistema imunológico desencadeia o que conhecemos como periodontite (KILIAN, 2018).

O desequilíbrio da relação hospedeiro - microbiota é chamado disbiose e essa relação de desarmonia entre o sistema de defesa e a nova composição da microbiota são o foco dos estudos mais atuais na odontologia. A periodontite é um exemplo de doença relacionada ao desequilíbrio na composição do biofilme (KASSEBAUM, 2014).

Diversos microrganismos podem ser classificados como probióticos, os mais estudados e comercialmente utilizados pertencem aos gêneros Lactobacillus e Bifidobacterium. Espécies de Lactobacillus das quais cepas probióticos foram isoladas incluem L. *casei,* L. *rhamnosus*, L. *gasseri*, e L. *reuteri*. As cepas de Bifidobacterium incluem B. *bifidum*, B. *longum* e B. infantis. Ainda são encontradas formulações farmacêuticas contendo lisado bacterianos de Escherichia *coli* e formas esporuladas como o Bacillus *clausii.* É provável que novas espécies sejam

adicionadas à medida que os estudos se acumulem (STAMATOVA E MEURMAN, 2009).

Amplamente comercializados, os fermentados contendo bactérias láticas são a principal fonte de probióticos disponíveis para consumo, entretanto formulações farmacêuticas como pastilhas, cápsulas, comprimidos e sachês também são descritas. A utilização de Cepas de Lactobacillus são relacionadas à promoção de saúde intestinal e os alimentos que as contém são reconhecidos como funcionais pois trazem benefícios adicionais ao processo nutricional (COSTA, 2013).

A modulação da população e atividade da microbiota indígena são apontados como causa para os efeitos benéficos promovidos pelos probióticos. Estudos tem sugerido que o consumo de probióticos promovem benefícios adicionais, como a modulação e aumento da resistência imunológica a doenças infecciosas, regulação da hipertensão arterial e do colesterol, dentre outros (SEMINARIO-AMEZ, 2017).

Síntese de substâncias que agem contra bactérias patogênicas, competição nutricional, inibição de adesividade à mucosa, controle de pH, inativação de toxinas, estimulação da fagocitose e da resposta imunológica contra patógenos são apontados como possíveis mecanismos de ação dos probióticos (SAAD, 2006).

Estudos *in vitro* e *in vivo* tem demonstrado alguns benefícios no uso adjuvante de probiótico nas terapias periodontais. (TEKCE *et al,* 2015; MORALES *et al* 2016). Os benefícios dos probióticos estão associados à sua capacidade de produzir metabólitos antimicrobianos, melhorar a capacidade de aumentar a adesão da barreira mucosa, competir com patógenos e modular resposta imunológica. (BERMUDEZ-BRITO *et al*, 2012).

A cavidade oral tem sido apontada como potencial alvo para aplicações dos probióticos, para tanto, é necessário que o microrganismo sobreviva ao ambiente bucal, tenha a capacidade de adesão e colonização das superfícies e seja capaz de inibir os patógenos orais. É possível que os probióticos atuem modulando a resposta imunológica do hospedeiro a nível local (STAMATOVA, 2009).

O estímulo positivo ao sistema imune pode estar relacionado com capacidade dos microrganismos probióticos interagirem com as células do hospedeiro, estimulando as células B produtoras de IgA, a migração de células T e a redução na

produção de interleucina-6. Também tem sido demonstrado que os probióticos favorecem a atividade fagocítica inespecífica dos macrófagos, sugerindo uma ação sistêmica por secreção de mediadores que estimulariam o sistema imune (STAMATOVA, 2009).

Alguns gêneros de bactérias, como os Lactobacillus e as Bifidobacterium, estão diretamente relacionados com o estímulo da resposta imune, por meio do aumento da produção de anticorpos, ativação de macrófagos, proliferação de células T e produção de interferon. Os Lactobacillus também podem modular a resposta imune através do estímulo de secreção de citocinas por células epiteliais. A ingestão de bactérias láticas pode aumentar a resistência a infecções por microrganismos patogênicos devido ao aumento aparente na ativação de macrófagos e linfócitos e acréscimo na produção de anticorpos (STAMATOVA, 2009).

As bactérias probióticas podem produzir e liberar compostos como as bacteriocinas, ácidos orgânicos e peróxido de hidrogênio que possuem ação bacteriana principalmente em relação aos microrganismos patogênicos. As bacteriocinas são compostos protéicos com ação inibitória ou destrutiva contra uma espécie ou cepa específica de bactéria, atuando como antibiótico de ação local, agindo sobre o crescimento de agentes patogênicos. As bacteriocinas produzidas pelos probióticos são a nicina, diplococcina, lactocidina e reuterina, essas substâncias apresentam atividade inibitória tanto para bactérias Gram-negativas como para Gram-positivas (GUPTA, 2009).

Algumas cepas de *Lactobacillus* podem produzir peróxido de hidrogênio (H_2O_2), molécula com atividade inibitória e tóxica aos patógenos que não produzem a enzima catalase. Nesse sentido, os probióticos podem ter um papel importante no tratamento e na prevenção de doenças (JONES, 2009).

A capacidade de adesão aos tecidos do ambiente oral é fundamental para que os benefícios sejam observados, sendo considerada um pré-requisito para a colonização, atividade antagônica contra os patógenos e modulação do sistema imune. Algumas espécies de Lactobacillus, como o Lactobacillus *reuteri* e Lactobacillus *rhamnosus* são capazes de se aderir tanto à mucosa quanto aos tecidos duros (CARLOS, 2003).

DISCUSSÃO

A doença periodontal representa a principal causa de perda dentária apesar dos avanços terapêuticos das últimas décadas. O padrão-ouro é a terapia periodontal não cirúrgica que, consiste em raspagem seguida do aplainamento radicular, porém alguns casos são refratários ao tratamento, sendo necessárias ações complementares, como antibioticoterapia e até abordagens cirúrgicas. No entanto, a resistência aos antibióticos é uma questão preocupante e novas abordagens naturais, como o uso de probióticos, têm sido sugeridas e exploradas como adjuntas para o tratamento desta moléstia.

Na base de dados PUBMED, foram aplicadas as palavras chave Probiotics, Periodontitis, Oral health e Periodontal disease. A partir desta busca, foram encontrados 160 artigos. Após a aplicação dos filtros de pesquisa *Randomized Controlled Trial, Clinical Trial e Systematic Review* foram reunidos 40 artigos científicos publicados entre os anos de 2006 até o ano 2021. Todos os estudos *in vitro* foram excluídos desta monografia restando somente 13 artigos que descreveram resultados *in vivo*. Foram extraídos os dados que os autores julgaram ser relevantes.

Os gráficos 1 e 2 demonstram o crescente interesse pelo tema abordado. O número publicações segue uma tendência de alta e os resultados promissores revelados até o momento podem impulsionar o número de publicações e estudos sobre o tema. Ainda não existe uma padronização nos estudos e poucas foram as cepas bacterianas investigadas.

Dentre os estudos selecionados, não foi possível determinar qual é a cepa mais promissora, porém o Lactobacillus *reuteri* é a espécie que melhor cumpre os requisitos de sobrevivência, adesão aos tecidos orais, competição local, inibição do crescimento de patógenos e estímulo positivo ao sistema imune. Nenhuma cepa investigada foi capaz de se tornar residente após o término da suplementação.

Tornar o indivíduo mais imunocompetente frente às agressões de agentes patogênicos é uma qualidade desejável dos probióticos. Os estudos avaliados não

relacionam os probióticos aos benefícios promovidos em outros sistemas do organismo hospedeiro com o controle da doença periodontal.

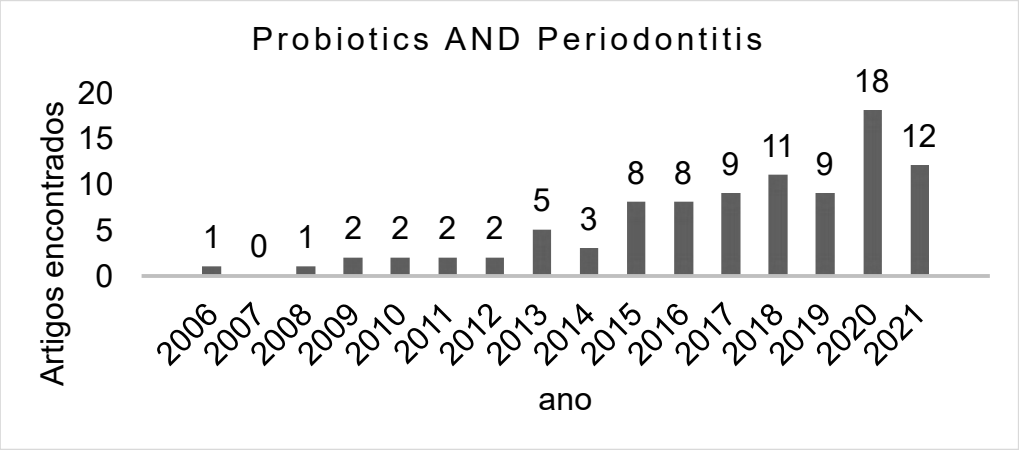


GRÁFICO 1 – Artigos encontrados no período de 2006 até 2021 utilizando as palavras chave probiotics AND periodontitis na base de dados PUBMED

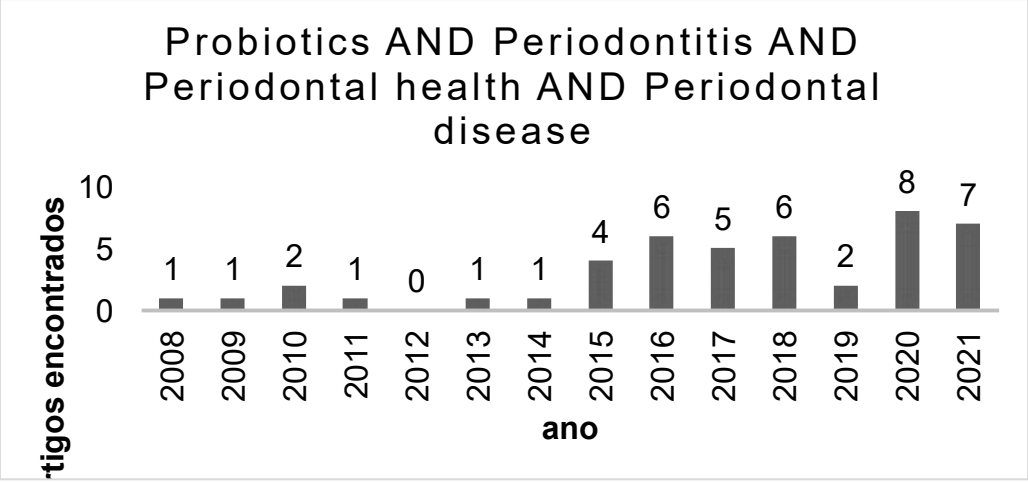


GRÁFICO 2 – Artigos encontrados no período de 2008 até 2021 utilizando as palavras chave Probiotics AND Periodontitis AND Periodontal health AND Periodontal disease na base de dados PUBMED. Filtros aplicados: *Randomized Controlled Trial, Clinical Trial e Systematic Review*

PROBIÓTICOS E SEUS EFEITOS NA CAVIDADE ORAL

PROBIÓTICO	EFEITO OU BENEFÍCIO	N	Meio de administração	Duração	Follow-up	País	Referência
L. *salivarius*	Podem favorecer melhorias e\ou manutenção da saúde bucal em pacientes com risco elevado para doenças periodontais.	66 pacientes	Comprimido	8 semanas	8 semanas	Japão	Shimauchi et al,2008
L. *salivarius*	A administração oral desses Lactobacillus reduziu quantitativamente bactérias periodonto patógenas, o que pode trazer efeitos benéficos para saúde periodontal.	66 pacientes	Comprimido	8 semanas	8 semanas	Japão	Mayanagi et al, 2009
L. *reuteri*	Administração de pastilhas orais de L. reuteri pode ser um complemento útil na periodontite crônica, diminuindo o risco para progressão da doença .	30 pacientes	Pastilhas	12 semanas	12 semanas	Suécia	Teughels., *et al*, 2013
L. *reuteri*	O uso de L. reuteri pode ser um agente adjuvante útil que retarda a recolonização de periodontopatógenos e melhora parâmetros clínicos da periodontite crônica.	40 pacientes	Pastilhas	3 semanas	12 meses	Turquia	Tekce.,*et al*,2015
L. *reuteri*	Redução de fatores pró-inflamatórios e melhoria de parâmetros clínicos e bioquímicos em pacientes com doença periodontal.	30 pacientes	Pastilhas	3 semanas	12 meses	Turquia	Ince *et al*, 2015

S. *oralis*, S. *uberes* S. *rattus*	Esse estudo não mostrou resultados microbiológicos ou clínicos relevantes em relação a saúde periodontal.	48 pacientes	Comprimidos	3 meses	6 meses	Turquia	Laleman *et al*, 2015
L. *rhamnosus*	A terapia com probiótico teve melhorias clinicas semelhantes a terapia periodontal de raspagem e alisamento radicular. Entretanto no grupo teste foi percebida uma necessidade reduzida de indicação de terapia cirúrgica.	28 pacientes	Sachê	3 meses	12 meses	Chile	Morales *et al*,2016
L.*brevis* L.*Plantarum*, Pediococcus*aci dilactici*	Redução significativa de sítios inflamatórios e impacto microbiológico positivo, reduzindo a contagem de Tannerella *forsythia*.	59 pacientes	Pastilha	6 semanas	6 semanas	Espanha	Motero *et al*,2017
Bifidobacterium *animalis* subsp. *Lactis*	A suplementação com Bifidobacterium *animalis* em iogurte pode ter um efeito positivo quanto ao acúmulo de placa e em relação aos parâmetros de inflamatórios gengivais, após a restrição de práticas de higiene oral. Diminuem também os sinais clínicos e imunológicos de inflamação e diminuição de proteínas pró-inflamatórias.	51 pacientes	Iogurte	28 dias	33 dias	Bélgica	Curu *et al*, 2017

Bifidobacterium *animalis* subsp. *Lactis*	Promoção de melhorias nos parâmetros clínicos, benefícios microbiológicos e imunológicos no tratamento da periodontite crônica.	41 pacientes	Pastilhas	1 mês	3 meses	Brasil	Invernici *et al*, 2018
L. *reuteri*	Não foram encontrados benefícios adicionais, quando comparado a terapia periodontal convencional (não cirúrgica). Porém o período de administração foi mais curto. Apesar de redução de bolsas profundas	59 pacientes	Pastilhas	28 dias	6 meses	China	Pelekos *et al*, 2019
L. *reuteri*	Uso adjuvante de pastilhas de L. reuteri após a re-instrumentação melhora os índices periodontais, entretanto, não houve impacto na colonização de bolsas por periodontopatógenos.	39 pacientes	Gotas de uso tópico profissional e Pastilhas,	12 semanas	2 anos e 11 meses	Bélgica	Laleman *et al*, 2019

TABELA- 1 Probióticos e seus efeitos na cavidade oral - Resumo dos estudos *in vivo* selecionados para composição desta monografia

A tabela-1 mostra que ainda não há um consenso sobre o melhor veículo para administração dos probióticos em periodontia. Podemos encontrar os mais diversos veículos de administração como iogurtes, pastilhas, comprimidos e sachês. Estudos têm mostrado que alimentos, como leite e queijo podem ser enriquecidos e utilizados para alimentação humana, pois além do benefício local a saúde intestinal e sistêmica apresenta melhoras significativas.

O microrganismo mais prevalente nos trabalhos selecionados foi o Lactobacillus *reuteri*. Todos os autores observaram algum benefício em relação a melhorias nos parâmetros clínicos periodontais nos grupos teste. Redução na profundidade de sondagem, ganho clínico de inserção e menor necessidade de intervenção cirúrgica são mencionados em todos os estudos que se utilizaram de cepas contendo L. *reuteri*.

A tabela ainda aponta que alguns estudos descrevem alguns benefícios do uso de probióticos em terapias periodontais. Pelekos *et al,* 2019, realizaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego para avaliar eficácia do probiótico L. reuteri como terapia adjuvante no tratamento não cirúrgico da doença periodontal. Nesse estudo todos os pacientes receberam terapia periodontal inicial. O grupo controle recebeu placebo. O grupo teste recebeu pastilhas do probiótico L. reuteri (10^8 UFC) para serem administradas duas vezes ao dia, por 28 dias, a partir da terapia periodontal inicial. Os resultados deste estudo mostraram que o uso de probiótico como adjuvante na terapia periodontal não cirúrgico não teve eficácia superior quando comparado a terapia convencional, avaliando parâmetros clínicos individuais. Entretanto, o estudo revelou maior redução no número de pacientes com bolsa periodontal profunda no grupo teste este dado confirma o potencial benefício deste microrganismo e aponta necessidade de novos estudos.

Laleman *et al,* 2019 realizaram um ensaio clínico duplo-cego para avaliar o efeito adjuvante de um probiótico Lactobacillus *reuteri* na re-instrumentação de bolsas residuais, analisando parâmetros clínicos e microbiológicos. Foram selecionados pacientes com periodontite moderada a grave, e que haviam recebido terapia periodontal prévia ao estudo, há pelo menos três e ainda apresentavam

bolsas periodontais residuais. Todos os pacientes do estudo foram submetidos ao debridamento mecânico, com raspagem e alisamento radicular. Os autores perceberam que o grupo teste, que recebeu pastilhas de L. *reuteri* 2 x 10^8 UFC, tiveram resultados positivos na diminuição de bolsas profundas, no período entre 12 e 24 semanas. Os resultados mostram melhor fechamento da bolsa, diminuição de áreas com necessidade de intervenção cirúrgica e o risco menor para progressão da doença, no grupo teste. Entretanto, nas análises microbiológicas, os autores não encontraram efeito supressor significativo em quatro patógenos periodontais Porphyromonas *gingivalis*, Prevotella *intermedia*, Fusobacterium *nucleatum* e Aggregactibacter *actinomycetemcomitans*. A hipótese por ele levantada seria de que o benefício do probiótico esteja ancorado nos efeitos imunológicos do mesmo, e não na supressão direta de microrganismos, apesar. Finalmente, a tentativa de aplicação das gotas diretamente no local das bolsas não mostrou contraste ou qualquer efeito clínico comparado ao uso das pastilhas.

Estes resultados encontrados pelo autor divergem dos resultados relatados pelo mesmo em outro estudo realizado em 2015. Na ocasião Laleman testou uma combinação de 3 Cepas contendo Streptococcus *oralis*, Streptococcus *uberes* e Streptococcus *rattus* que não apresentou efeitos positivos na saúde periodontal.

Invernici et al, 2018 realizaram ensaio clínico randomizado controlado por placebo onde avaliaram o efeito da administração de pastilhas contendo Bifidobacterium *animalis* subsp. *lactis* (B. *lactis*) HN019 como adjuvante para raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite. Foram selecionados 41 pacientes com periodontite para serem monitorados clínica, imunológica e microbiologicamente no início do estudo e reavaliados 30 e 90 dias após a terapia periodontal não cirúrgica. As pastilhas contendo probióticos foram administradas duas vezes ao dia durante 30 dias. O grupo teste apresentou uma diminuição na profundidade da bolsa de sondagem e um ganho clínico de inserção significativamente maior do que aqueles do grupo controle em 90 dias. O grupo Teste também demonstrou significativamente menos patógenos periodontais bem como níveis mais baixos de citocinas pró-inflamatórias quando comparado ao grupo Controle. O estudo sugere que o uso do probiótico B. *Lactis HN019* promove

benefícios clínicos, microbiológicos e imunológicos adicionais no tratamento da doença periodontal quando utilizado como adjuvante.

Morales et al 2015 em estudo clínico randomizado e duplo-cego, concluiu que o uso do probiótico L. *rhamnosus* SP1 associado ao debridamento mecânico e alisamento radicular pode trazer efeitos benéficos. No estudo dois grupos foram submetidos a terapia mecânica de raspagem e alisamento radicular. Apenas um grupo recebeu sachês contendo L. *rhamnosus* SP1. A posologia aplicada foi de um sachê diário por 90 dias. Os pacientes foram avaliados nos intervalos de 3, 6, 9 e 12 meses após início do tratamento. Nesse estudo os pacientes que foram submetidos à terapia mecânica associado ao probiótico apresentaram redução significativa dos sinais clínicos da periodontite, além da diminuição do risco de necessidade de cirurgia e o risco menor de progressão da doença nesses pacientes também foi menor. As análises consideradas nesse estudo foram baseadas em parâmetros clínicos. A eleição do L. *rhamnosus* SP1 ocorreu porque esse microrganismo apresentou efeitos positivos na resposta imunológica de adultos e crianças.

Tekce *et al* 2015*,* analisou em estudo randomizado duplo-cego os parâmetros clínico e microbiológicos em dois grupos de pacientes com periodontite crônica, onde um grupo fez uso de probiótico, e o outro placebo.O lactobacilo eleito para esse estudo foi o L. *reuteri*., microrganismo que produz reuterina, substância que contribui para manutenção de uma flora saudável e previne crescimento de patógenos. (JONES e VERSALOVIC, 2009). Os grupos foram submetidos a raspagem e alisamento radicular, no intervalo de duas semanas. O probiótico foi administrado sob a forma de pastilha, duas vezes ao dia, no período de três semanas. A quantidade de microrganismos em cada pastilha, dada em UFC, não foi especificada. Os dois grupos foram avaliados nos dias 21, 90, 180 e 360, e em todos os tempos foram realizadas análises clínica e microbiológica.

Tekce *et al,* (2015) perceberam que os pacientes que usaram probiótico tiveram risco menor de progressão da doença e menos pacientes tiveram indicação de cirurgia. Entretanto, na análise microbiológica, após 180 dias de terapia, não foram encontrados L. *reuteri*. nas bolsas periodontais, logo, não foi possível mensurar a eficácia do tratamento a longo prazo. Relataram que a ocorrência de L.

*reuteri*na saliva diminuiu ao longo do tempo, sugerindo que não ocorre a colonização permanente do L. *reuteri* na cavidade oral.

Já o estudo realizado por Teughels *et al* (2013) os pacientes receberam instruções de higiene oral e orientados a utilizar mesmo creme dental durante o período de estudo. Terapia periodontal não cirúrgica foi realizada em duas sessões e todos os pacientes fizeram bochecho de dois minutos com clorexidina a 0,12% previamente. O grupo teste recebeu pastilhas como probiótico L. *reuteri* e praticou posologia de uma pastilha a cada doze horas pelo período de doze semanas. Os pacientes foram avaliados 3, 6 e 9 semanas após terapia inicial. Esse estudo especificou a concentração de microrganismos em cada pastilha, $1x10^8$ UFC.

A análise microbiológica, considerando amostras supra, subgengival e da saliva, mostrou uma redução quantitativa do microrganismo P. *gingivalis*, em todos os três momentos de avaliação dos pacientes. P. *gingivalis* é um dos principais patógenos responsáveis pela periodontite, este estudo também mostrou diferença na redução da profundidade da bolsa periodontal, menor risco para progressão da doença e menor necessidade de cirurgia nos pacientes que receberam probiótico.

O trabalho de Milajerdi et *al*, do tipo revisão sistemática avaliou o efeito de diferentes probióticos em biomarcadores inflamatórios e percebeu que a produção de interleucina-6 diminuiu significativamente. A interleucina-6 participa na regulação das resposta imunes e pode ser detectada na circulação após a infecção por bactérias gram-negativas como aquelas causadoras da doença periodontal.

Montero em 2017 testou a combinação de três cepas contento Lactobacillus *brevis*, Lactobacillus *plantarum*, e Pediococcus *acidilactici* que demonstrou ser capaz de reduzir as contagens de Tannerella *forsythia*. Apesar de este dado ser significativo, o autor não relata melhorias nos parâmetros clínicos periodontais.

CONCLUSÃO

Apesar dos resultados animadores, ainda há um déficit de estudos que comprovem a real eficácia do uso de probióticos como adjuvantes no tratamento da doença periodontal. Ainda não é possível estabelecer um protocolo clínico para aplicação em periodontia. Apesar dos resultados nos estudos serem promissores e em boa parte, randomizados, é importante observar que o *n* dessas amostras ainda não são suficientes para representar resultados qualificados a ponto de serem aplicados ou que representem um universo dentro da população. Vale observar também a necessidade de novos estudos que correlacionem o controle da microbiota com a resposta do hospedeiro, quando administrados probióticos, essa resposta parece variar em cada indivíduo. A literatura também não esclarece ou apresenta um consenso quanto ao protocolo de administração, posologia, nem mesmo o probiótico específico ou mais indicado para ser aplicado na periodontia, exigindo mais estudos na área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALONSO, F. C. SAAD, S. M. Bactérias do grupo Lactobacillus *casei*: caracterização, viabilidade como probióticos em alimentos e sua importância para a saúde humana. ALAN, Caracas , v. 57, n. 4, p. 373-380, dic. 2007.

ANGST, P. STADLER, A. OPPERMANN RV, GOMES SC. Microbiological outcomes from different periodontal maintenance interventions: a systematic review. Braz Oral Res. 2017 May;31(0):e33.

BERMUDEZ-BRITO, Miriam et al "Probiotic mechanisms of action." *Annals of nutrition & metabolism* vol. 61,2 (2012): 160-174.

BOWDEN, G. HAMILTON I. Survival of oral bacteria. Crit Rev Oral Biol Med. 1998;9(1):54-85.

CARLOS, I. VENDRAMINI, A. VENDRAMINI, R., et al Influência de nutrientes no sistema imune: papel das citocinas, peróxido de hidrogênio e óxido nítrico. In: Prebióticos e probiótico: atualização e prospecção, 2003, Viçosa. Anais UFV, p. 135-154, 2003

COSTA, M. FASURA, B.,Leite fermentado: potencial alimento funcional. Enciclopédia Biosfera. 9. 1387-1408, 2013.

FERRI, M. RANUCCI, E. ROMAGNOLI, P. GIACCONE, V. *Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 57(13), 2857–2876.* doi:10.1080/10408398.2015.1077

GUPTA, V. GARG, R. Probiotics. Indian Journalof Medical Microbiology, v.27, p. 202-209, 2009.

Food and Agriculture Organization of the United Nations. World Health Organization. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder Milk with live lactic acid bacteria: Reportof a Joint FAO/WHO Expert Consultation, Córdoba, Argentina, 2001 (cited 2005 Dec 15).

HART, A. KAMM, M. STAGG, A. KNIGHT, S. Mechanisms of Action of Probiotics: Recent Advances. InflammBowelDis, v.15, n.2, 2009.

HOOPER, L. GORDON, J. Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science, v. 292, n. 5519, p. 1115-8, 2001.

INVERNICI, M. SALVADOR, S. SILVA, P. SOARES, M. CASARIN, R. PALIOTO, D. SOUZA, S. TABA, M. NOVAES, A. FURLANETO, F. MESSORA, M. Effects of Bifidobacterium probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. J ClinPeriodontol. 2018 Oct;45(10):1198-1210.

JONES, S. VERSALOVIC, J. Probiotic Lactobacillus *reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. BMC Microbiol. 2009 Feb 11;9:35.

KASSEBAUM, N. BERNABE, E. DAHIYA. M. BHANDARI. B. MURRAY, C. MARCENES, W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. J Dent Res. 2014;93(11):1045– 1053.

KHATTRI, S. KUMBARGERE NAGRAJ, S. ARORA, A. EACHEMPATI, P. KUSUM, C. BHAT, K. JOHNSON, T. LODI, G. Adjunctive systemic antimicrobials for the non-surgical treatment of periodontitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 16;11:CD012568.

KILIAN, M. The oral microbiome - friend or foe? Eur J Oral Sci. 2018 Oct;126 Suppl 1:5-12. doi: 10.1111/eos.12527.

LALEMAN, I. YILMAZ, E. OZCELIK, O. HAYTAC, C. PAUWELS, M. HERRERO, E. The effectof a streptococcic on taining probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. J ClinPeriodontol 2015; 42(11):1032-41.

MACHADO, P. ARAÚJO, M. CARVALHO, L. CARVALHO, E. Mecanismos de resposta imune às infecções. Anais Brasileiros de Dermatologia, 79(6), 647–662.(2004).

MARTIN-CABEZAS, R. DAVIDEAU, J. TENENBAUM, H. HUCK, O. Clinical efficacy of probiotics as na adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 2016; 43(6):520-30

MILAJERDI, A. MOUSAVI, S. SADEGHI, A. SALARI-MOGHADDAM, A. PAROHAN, M. LARIJANI, B. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Nutr. 2020 Mar;59(2):633-649.

MORALES, A. CARVAJAL, P. SILVA, N. HERNANDEZ, M. GODOY, C. RODRIGUEZ, G. Clinical effects of Lactobacillus rhamnosus in Non-surgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled Trial with 1-year follow-up. J Periodontol 2016; 87(8):944-52

MORALES, A. GANDOLFO, A. BRAVO, J. CARVAJAL, P. SILVA, N. GODOY, C. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on non surgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo- controlled Trial with 9-month followup. J Appl Oral Sci [periódico on-line] 2018

PAPAPANOU, P. SANZ, M. BUDUNELI, N. DIETRICH, T. FERES, M. FINE, D. FLEMMIG, T. GARCIA, GIANNOBILE, W. GRAZIANI, F. GREENWELL, H. HERRERA, D. KAO, R. KEBSCHULL, M. KINANE, D. KIRKWOOD, K. KOCHER, T. KORNMAN, K. KUMAR, P. LOOS, B. MACHTEI, E. MENG, H. MOMBELLI, A. NEEDLEMAN, I. OFFENBACHER, S. SEYMOUR, G.J. TELES, R. TONETTI, M. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the

Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182.

PENALA, S. KALAKONDA, B. PATHAKOTA, K. JAYAKUMAR, A. KOPPOLU, P. LAKSHMI, B. Efficacy of local use of probiotics as na adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: a randomized controlled trial. J Res PharmPract 2016; 5(2):86-93

RAUD, C. (2008). Os alimentos funcionais: a nova fronteira da indústria alimentar análise das estratégias da Danone e da Nestlé no mercado brasileiro de iogurtes. Revista de Sociologia e Política, 16(31), 85–100.

RONDANELLI, M. FALIVA, M. PERNA, S. GIACOSA, A. PERONI, G. CASTELLAZZI, A. Using probiotics in clinical practice: where are we now? A review of existing meta-analyses. Gut Microbes 2017; 8(6):521-43.

SHIMAUCHI, H. MAYANAGI, G. NAKAYA, S. MINAMIBUCHI, M. ITO, Y. YAMAKI, K. Improvement of periodontal condition by probiotics with Lactobacillus *salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J ClinPeriodontol 2008; 35(10):897-905.

SAAD, S. (2006). Probióticos e prebióticos: o estado da arte. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 42(1), 1–16.

SEMINARIO-AMEZ, M. LÓPEZ-LÓPEZ, J. ESTRUGO-DEVESA, A. AYUSO-MONTERO, R. JANÉ-SALAS, E. Probiotics and oral health: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017 May 1;22(3):e282-e288. doi: 10.4317/medoral.21494.

TEKCE, M. INCE, G. GURSOY, H. DIRIKAN, S. CAKAR, G. KADIR, T. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. J ClinPeriodontol 2015; 42(4):363-72

TEUGHELS, W. DURUKAN, A. OZCELIK, O. PAUWELS, M. QUIRYNEN, M. HAYTAC, M. Clinical and microbiological effects of Lactobacillus *reuteri* probiotics in thetreatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. J ClinPeriodontol 2013; 40(11):1025-35

TWETMAN, S. DERAWI, B. KELLER, M. EKSTRAND, K. YUCEL-LINDBERG, T. STECKSEN-BLICKS, C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic Lactobacillus *reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. Acta OdontolScand 2009; 67(1):19-24.

VERMA ,D. GARG, P. DUBEY, A. Insights into the human oral microbiome. Arch Microbiol. 2018 May;200(4):525-540. 2018 Mar 23.

VIVEKANANDA, M. VANDANA, K. BHAT, K. Effect of the probiotic Lactobacilli *reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. J Oral Microbiol [periódico on-line] 2010