

Os probióticos como coadjuvantes no tratamento e manutenção de pacientes com doença periodontal

Laurent Deygoo

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária
(Ciclo Integrado)

Gandra, 4 de maio de 2021



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Laurent Deygoo

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Os probióticos como coadjuvantes no tratamento e manutenção de pacientes com doença periodontal

Trabalho realizado sob a Orientação da Professora Doutora Cristina Coelho

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

AGRADECIMENTOS

Em nome de Deus, o Clemente, o Misericordioso

«E meu êxito só depende de Deus, a Quem me encomendo e a Quem retornarei, contrito.»
(Alcorão 11:88)

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais, meus irmãos e irmãs, minhas sobrinhas e sobrinhos a quem amo profundamente, que me deram o apoio necessário para o sucesso dos meus estudos a distância por mais de 10 anos.

Obrigado a Patate pelo seu apoio e encorajamento ao longo dos últimos anos.

Também um grande obrigado aos meus tios e tias por seu encorajamento neste projeto. Obrigado aos meus amigos da Guiana, Lyon e Paris com quem iniciei meus estudos e compartilhei momentos inesquecíveis.

Muito obrigado a esta família de acolhimento que construí em Gandra. Nunca terei palavras suficientes para agradecer a todos e dizer o quanto os amo. Você sempre esteve lá para mim com um amor fraternal. Obrigado a vocês meus irmãos, vocês que me permitiram ver o mundo de forma diferente e ser quem eu sou hoje.

Um grande obrigado ao meu binómio Annabelle Dherbécourt, sem o qual meus 5 anos de estudos teriam sido um desastre. Agradeço também ao meu outro binómio que me fez rir com seu estresse constante. Obrigado a todas essas pessoas que me ajudaram nos últimos 5 anos. A todas as pessoas que me ajudaram na edição deste trabalho BIG UP, eu pago o próximo Zenhouse!

Agradeço a CESPU e toda a sua equipe que me permitiu realizar este projeto. Bem como a todos aqueles que me transmitiram seus conhecimentos com paixão desde o primeiro ano. Um grande obrigado a todos os professores que tive na clínica por me ensinarem a cuidar de um paciente. Muito obrigado ao Professor Doutor Paulo Rompante, ao Professor Doutor Rui Pinto, ao Doutor Luís Caetano e ao Mestre Lígia Rocha pelas horas passadas em clínicas a trabalhar, a rir e a discutir. Obrigado a Clarisse da clínica que é a melhor assistente do mundo!

Um grande obrigado a Professora Cristina Coelho com quem tive a honra de trabalhar. Obrigado a ela por seu encorajamento, sua disponibilidade e seu apoio nos últimos 5 anos, um mentor para mim.

Obrigado a Sidi Jamal e Sidi Mounir Al Qadiri Al Boudchichi por seus ensinamentos e sua ajuda em meu caminho.

“O verdadeiro conhecimento só se obtém com humildade. O caminho para chegar até ela é semelhante ao de uma pessoa que quer beber a água de um riacho: ela terá que se abaixar para beber. A água está sempre no lugar mais baixo, devemos ser como a água” - Shaykh Sidi Hamza al Qadiri al Boutchichi

RESUMO

Introdução: Os probióticos têm sido largamente utilizados nos últimos anos em várias especialidades médicas na prevenção de doenças infecciosas e como coadjuvantes aos tratamentos convencionais.

Objetivo: Avaliar se os probióticos têm benefícios como coadjuvantes no tratamento e manutenção de pacientes com doença periodontal.

Material e Métodos: Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, EBSCO host e COCHRANE Library em janeiro de 2021, utilizando a seguinte combinação de termos de pesquisa: ((Periodontal Diseases [MeSH Terms]) AND ((therapeutics [MeSH Terms]) OR (Dental Prophylaxis [MeSH Terms])) AND (Probiotics [MeSH Terms]))

Resultados: Foram incluídos 20 estudos, tendo sido selecionados em função dos critérios de inclusão e de exclusão. Nestes 20 estudos, 12 autores referem uma melhoria de alguns dos parâmetros clínicos, microbiológicos e imunológicos analisados. Os restantes estudos não mostram diferenças com ou sem a utilização de probiótico. Em nenhum dos ensaios clínicos foram observados efeitos adversos após a utilização de probióticos.

Discussão: Os estudos carecem de uma visão a posteriori para afirmar com fiabilidade que todos os probióticos são uma contribuição importante como complemento do tratamento das doenças periodontais. A fim de promover a comparabilidade dos estudos no futuro, seria necessário não só normalizar os protocolos a todos os níveis, como também usar os mesmos critérios estudados.

Conclusão: Atualmente, os nossos resultados sugerem que *Lactobacillus reuteri* tem efeitos positivos sobre os parâmetros clínicos, bacteriológicos e imunológicos. Outras estirpes parecem ter igualmente efeitos positivos, no entanto, exigem mais estudos para ter dados mais consistentes dos seus efeitos reais.

Palavras-chave: Doença periodontal, Terapêutica, Profilaxia dentária, Probióticos

ABSTRACT

Introduction: Probiotics have been widely used in recent years in various medical specialties in the prevention of infectious diseases and as an adjunct to conventional treatments.

Objective: To assess whether probiotics have benefits as adjuvants in the treatment and maintenance of patients with periodontal disease.

Material and Methods: A search was performed in the PubMed, EBSCO host and COCHRANE Library database in January 2021, using the following combination of search terms: (((Periodontal Diseases [MeSH Terms]) AND ((therapeutics [MeSH Terms]) OR (Dental Prophylaxis [MeSH Terms]))) AND (Probiotics [MeSH Terms]))

Results: 20 studies were included, having been selected according to the inclusion and exclusion criteria. In these 20 studies, 12 authors report an improvement in some of the clinical, microbiological and immunological parameters analysed. The remaining studies show no differences with or without the use of probiotics. In none of the clinical trials, adverse effects were observed after the use of probiotics.

Discussion: The studies lack an a posteriori view to reliably affirm that all probiotics are an important contribution as a complement to the treatment of periodontal disease. To promote comparability of studies in the future, it would be necessary not only to standardize protocols at all levels, but also to use the same criteria studied.

Conclusion: Currently, our results suggest that *Lactobacillus reuteri* has positive effects on clinical, bacteriological and immunological parameters. Other strains also seem to have positive outcome however, they require further studies to have more consistent data on their actual effects.

Keywords: Periodontal Diseases, Therapeutics, Dental Prophylaxis, Probiotics.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	V
ABSTRACT	VII
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS E HIPÓTESES	3
3 MATERIAL E MÉTODOS	4
4 RESULTADOS	6
5 DISCUSSÃO	17
5.1 Análise dos resultados	17
5.1.1 <i>Lactobacillus reuteri</i> :	17
5.1.2 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> :	17
5.1.3 <i>Bifidobacterium animalis subsp.lactis</i> :	18
5.1.4 <i>Lactobacillus crispatus</i> :	18
5.1.5 <i>Weissella cibaria</i> :	18
5.1.6 <i>Lactobacillus plantarum</i> :	18
5.1.7 <i>Lactobacillus salivarius</i> :	18
5.1.8 <i>Staphylococcus aureus, Streptococcus oralis, Streptococcus rattus</i> :	19
5.2 Limitações dos resultados	19
6 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1- DIAGRAMA DE FLUXO DA ESTRATÉGIA DE PESQUISA	5
---	---

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1-RESULTADOS.....	7
--------------------------	---

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CFU: colony-forming unit

GCF: Gingival Crevicular Fluid

IG: Índice gengival

IL-17: Interleukin 17

IL-18: Interleukin 18

IL-1 β : Interleukin 1 beta

IL-8 : Interleukin 8

IS: Índice de sangramento

MIP-1 β : Macrophage Inflammatory Proteins 1 beta

MMP-8: matrix metalloproteinase-8

PA: Perda de aderência

PB: Placa bacteriana

PS: Profundidade de sondagem

RAR: Raspagem e alisamento radicular

TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinase 1

TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha

1 INTRODUÇÃO

Geralmente o tratamento periodontal mecânico e antimicrobiano, permite um bom controlo da placa bacteriana. No entanto a recolonização dos sítios periodontais por bactérias patogénicas após tratamento é inevitável se não existir uma manutenção⁽¹⁾. Por esta razão, a fim de assegurar a estabilidade a longo prazo da doença periodontal, têm sido realizados vários estudos, focando-se sobre tratamentos alternativos para manter uma flora bacteriana compatível com a saúde periodontal. Um destes tratamentos alternativos são os probióticos, que já são administrados há muitos anos em especialidades médicas como a Ginecologia e Gastrenterologia, com a finalidade de reequilibrar a flora bacteriana⁽²⁾.

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro⁽³⁾. Os mecanismos de ação dos probióticos, estão ligados por um lado, à sua capacidade de modular a resposta imunitária do hospedeiro e por outro lado, à sua capacidade para inibir o crescimento de microrganismos patogénicos. Os probióticos podem atuar sobre uma grande variedade de células para modular o sistema imunitário promovendo uma ação anti-inflamatória. Estas bactérias probióticas ou os seus produtos podem ser reconhecidos por células hospedeiras, tais como as células epiteliais e imunológicas⁽³⁾.

Foi demonstrado que as espécies probióticas alteram o equilíbrio das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias segregadas pelas células epiteliais. Assim, regulam as respostas imunes, reforçando a imunidade e modulando a inflamação induzida por agentes patogénicos⁽⁴⁾.

As bactérias probióticas podem produzir uma ampla gama de compostos que atuam como agentes antimicrobianos, tais como ácido láctico, peróxido de hidrogénio e bacteriocinas.

O princípio da exclusão competitiva indica que duas espécies que competem pelos mesmos recursos não podem coexistir de forma estável. Um dos dois concorrentes terá sempre uma pequena vantagem que levará então à extinção ou transformação desta espécie noutra. O mecanismo pode ocorrer a dois níveis: ou impedindo a adesão de bactérias patogénicas ou competindo pelos mesmos nutrientes⁽⁵⁾.

Para agir a nível oral, o probiótico deve ser capaz de:

- 1- Aderir às superfícies dentárias e colonizar (pelo menos temporariamente) a cavidade oral. Esta aderência aumenta o tempo de contacto da bactéria com o seu ambiente, permitindo o seu efeito probiótico;
- 2- Produzir substâncias antimicrobianas contra agentes patogénicos orais, tais como, peróxido de hidrogénio, ácidos orgânicos e bacteriocinas e competir com eles ao nível dos sítios de aderência;
- 3- Alterar as condições do ambiente oral através da modulação do pH e do potencial de oxido redução, comprometendo o estabelecimento de agentes patogénicos;
- 4- Modular a resposta inflamatória humoral e celular e;
- 5- Ser seguro para o organismo⁽⁶⁾.

Assim, podemos dizer que, um probiótico destinado a uma utilização oral deve poder simultaneamente impedir a instalação e o crescimento de microrganismos patogénicos e estimular meios de defesa do hospedeiro contra os mesmos agentes patogénicos⁽⁴⁾.

Os probióticos estão disponíveis em diferentes formas (comprimidos, cápsulas ou saquetas) e em alguns produtos lácteos fermentados (iogurte e leite). Em relação aos probióticos utilizados em periodontologia, estes são administrados mais frequentemente sob a forma de comprimidos, pastilhas elásticas, colutório, gel ou leite^(7,8). Dependendo da forma de administração do probiótico, o local de ação será mais ou menos amplo.

Alguns exemplos de probióticos presentes no comércio para a saúde oral são:

- Periobalance® da GUM (Sunstar, Suíça) com *L. reuteri*. em comprimidos ou pastilhas elásticas ⁽⁹⁾.
- Prodentis® da Biogaia com a mesma combinação de estirpes, em gotas a aplicar pelo médico dentista após a destartarização e em pastilhas elásticas⁽¹⁰⁾.
- ProlacSan® com uma combinação de *Lactobacillus brevis* e *Lactobacillus plantarum*, é comercializado sob a forma de gel em seringa, a aplicar pelo médico dentista após a destartarização⁽⁸⁾.

2 OBJETIVOS E HIPÓTESES

O objetivo desta revisão sistemática integrativa é verificar se os probióticos têm alguma utilidade como coadjuvante no tratamento e manutenção de pacientes com doença periodontal induzida por biofilme dentário, através da verificação dos vários critérios de diagnóstico como o índice de placa, o índice de sangramento e a perda de aderência, parâmetros inflamatórios e parâmetros bacteriológicos, em diferentes ensaios clínicos.

Hipótese nula: Os probióticos não demonstram benefícios como coadjuvantes no tratamento e manutenção de pacientes com doença periodontal.

Hipótese positiva: Os probióticos têm benefícios como coadjuvantes no tratamento e manutenção de pacientes com doença periodontal.

Pergunta de pesquisa

Os probióticos devem ser usados como coadjuvante no tratamento e manutenção de pacientes com doença periodontal?

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta revisão sistemática integrativa foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nos bancos de dados PubMed, EBSCO host e COCHRANE Library, utilizando as combinações de termos de pesquisa ((Periodontal Diseases [MeSH Terms]) AND ((therapeutics [MeSH Terms]) OR (Dental Prophylaxis [MeSH Terms])) AND (Probiotics [MeSH Terms])).

A pesquisa com a combinação de palavras-chave acima detalhada identificou 93 artigos nas diferentes bases de dados. Após exclusão dos artigos repetidos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 28 artigos para a leitura dos resumos. No final, foram considerados 20 artigos relevantes para este trabalho, que foram lidos na íntegra.

Obedecendo aos critérios de exclusão, não foram considerados estudos realizados em crianças, em doentes com doenças sistémicas, em animais, *in vitro*, artigos que incluíam somente o uso de probióticos sem profilaxia dentária, estudos sobre o uso dos probióticos fora do âmbito das doenças periodontais, tais como doenças peri-implantares, cancro, cárie e halitose. Foram também excluídos artigos repetidos ou não relevantes para o nosso trabalho.

Seguindo os critérios de inclusão, foram selecionados 20 artigos de ensaios clínicos em seres humanos publicados em língua inglesa, nos últimos 12 anos. Destes, 19 são ensaios clínicos randomizados e 1 é um ensaio clínico controlado.

Artigos identificados através da pesquisa dos bancos de dados

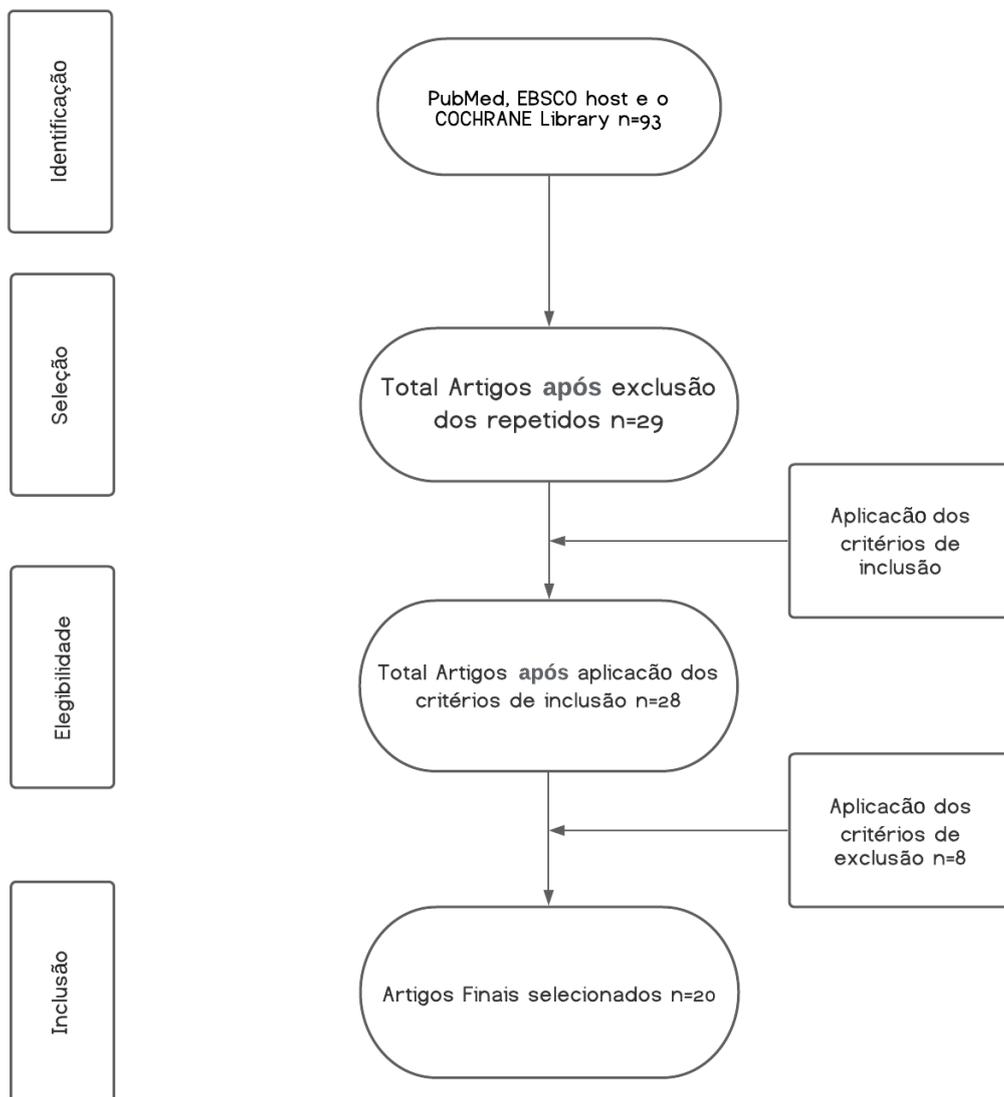


FIGURA 1- DIAGRAMA DE FLUXO DA ESTRATÉGIA DE PESQUISA

4 RESULTADOS

Nos 20 artigos selecionados foram incluídos 19 ensaios clínicos randomizados e 1 estudo clínico controlado.

Todos os estudos foram realizados *in vivo* em seres humanos.

Várias estirpes de probióticos foram administradas durante estes diferentes estudos: *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus curvatus*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus rattus*, *Streptococcus uberis*, *Weissella ibaria*.

Em 13 estudos os participantes foram diagnosticados com periodontite, 2 estudos foram realizados em participantes com gengivite, e 5 foram realizados em pacientes sem diagnóstico específico.

Os probióticos foram administrados em forma de comprimidos, cápsulas e saquetas. Todos os estudos incluíram um tratamento mecânico inicial que consistiu de destartarização, RAR ou os dois previamente realizados por um profissional de saúde oral.

A seguinte tabela resume os pontos mais relevantes de cada estudo utilizados para a elaboração deste trabalho.

TABELA 1-RESULTADOS

Autores	Objetivo e Período	Tipo de Probiótico (estirpe) Dose	Amostra	Métodos	Resultados	Conclusões
<p>Morales et al (2021) ⁽¹¹⁾</p>	<p>O objetivo deste ensaio clínico randomizado foi avaliar os efeitos clínicos de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1 ou Azitromicina como adjuvante da destartarização e da RAR em pacientes com periodontite estadio III 12 meses</p>	<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> (2x10⁷ CFU /dia) 1 saqueta/dia Durante 3 meses</p>	<p>Grupo probiótico n=16 (7 fumadores) Grupo antibiótico n=16 (3 fumadores) Grupo controlo n=15 (6 fumadores) Ø doenças sistémicas ≥ 35 anos Diagnosticados com periodontite crónica</p>	<p>Os participantes foram examinados ao início, 3, 6, 9 e 12 meses após terapia. Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: PS, IS, PA e PB</p>	<p>Aos 12 meses, todos os grupos apresentaram melhorias da PS e PB independentemente da modalidade de tratamento e sem diferenças significativas entre os grupos. Os grupos Probiótico ou Azitromicina não apresentaram nenhum benefício adicional em termos de PA, enquanto o grupo placebo e o grupo antibiótico mostraram uma redução significativa de IS. Apenas o grupo placebo revelou uma significativa redução da PA no seguimento de 12 meses. O número de sítios e dentes com PS de 5, 6 e 7 mm foram reduzidos em todos os grupos no seguimento de 12 meses independentemente do regime de tratamento e sem diferenças significativas entre os grupos.</p>	<p>O uso de probióticos ou Azitromicina como adjuvante da RAR não proporcionou benefícios adicionais no tratamento da periodontite estadio III. Os benefícios destes dois tipos de tratamento como um adjuvante da RAR parecem não ser relevantes.</p>
<p>Pelekos et al (2020) ⁽¹²⁾</p>	<p>Avaliar os efeitos das pastilhas probióticas <i>Lactobacillus reuteri</i> como adjunto da RAR em molares com bolsas profundas.</p>	<p><i>Lactobacillus reuteri</i> DSM17938 (1x10⁸ (CFU)/ pastilha) <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA5289</p>	<p>Grupo probiótico n= 28 Grupo controlo n=31</p>	<p>447 sítios nos molares com bolsas ≥ 5mm em que foram utilizados comprimidos de <i>L. reuteri</i> por 28 dias, foram analisados para avaliar as</p>	<p>A alteração da PA no grupo com probiótico foi maior do que nos sítios de molares tratados com placebo.</p>	<p>Em comparação ao grupo RAR+ placebo, durante 28 dias, o grupo com RAR+ probiótico melhorou a PA em sítios de molares com bolsas com profundidade ≥ 5mm.</p>

	180 dias	(1x10 ⁸ (CFU)/pastilha) 1 pastilha de cada estirpe 2 vezes/dia por 28 dias	≥18 anos ∅ doenças sistêmicas ∅ fumador Diagnosticado com periodontite crónica	alterações na PA nos grupos placebo e probiótico em 90 e 180 dias.		
Kang et al (2020) ⁽¹³⁾	O presente estudo teve por objetivo avaliar os efeitos de <i>Weissella cibaria</i> (oraCMU) sob a forma de comprimidos na saúde periodontal e na microbiota oral. 8 semanas	<i>Weissella cibaria</i> (1x 10 ⁸ (CFU)/g) 1 comprimido/dia durante 8 semanas	Grupo probiótico n=49 Grupo controlo n=43 ∅ doenças sistêmicas [20-39 anos]	Todos os indivíduos receberam RAR, e foram aleatoriamente designados para grupo de probiótico ou grupo de placebo. Os comprimidos foram administrados uma vez ao dia durante 8 semanas. Parâmetros clínicos periodontais incluíram IS, PS, IG e PB. Além dos parâmetros clínicos foi também analisada a microbiota do sulco gengival.	O IS melhorou mais no grupo probiótico. Houve diferenças significativas no IS entre os grupos. Diferenças não significativas em relação à PS, IG e PB foram observadas durante a intervenção. Observou-se que bactérias orais eram menos no grupo probiótico. Houve uma mudança significativa nos níveis de <i>Fusobacterium nucleatum</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> .	Houve uma melhoria no IS e no ambiente microbiano e foi demonstrada a atividade antimicrobiana de oraCMU contra <i>F. nucleatum</i> . Desta forma, este suplemento pode contribuir para o desenvolvimento da saúde oral e da saúde geral.
Pelekos et al (2019) ⁽¹⁴⁾	Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia clínica do probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i> como adjuvante da terapia periodontal não cirúrgica. 180 Dias	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM17938 (1x10 ⁸ CFU) <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA5289 (1x10 ⁸ (CFU) 1 comprimido de cada estirpe 2 vezes/dia por 28 dias	Grupo probiótico n= 28 Grupo controlo n=31 ≥18 anos ∅ doenças sistêmicas ∅ fumador Diagnosticados com	Os comprimidos foram prescritos aleatoriamente, para tomar duas vezes por dia durante 28 dias. Os parâmetros clínicos analisados incluíram: -PA, PS, IS e PB Todos os participantes receberam: destararização, RAR e motivação à higiene. <i>Follow-up</i> nos dias 90 e 180.	Não houve diferenças entre os grupos para os parâmetros clínicos PA, PS, IS e PB	Não houve diferenças significativas entre aqueles que receberam o probiótico <i>L. reuteri</i> como complemento da terapia periodontal não cirúrgica em comparação com aqueles que receberam placebo.

			periodontite crónica			
Keller et al (2018)⁽¹⁵⁾	O objetivo do estudo foi investigar os efeitos clínicos e microbianos de estirpes probióticas em pacientes com gengivite moderada. 6 meses	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> PB01, DSM 14869 <i>Lactobacillus curvatus</i> EB10, DSM32307 (1 x 10 ⁸ CFU/comprimido) 2 vezes/dia durante 4 semanas	Grupo probiótico n=23 Grupo controlo n=24 Ø doenças sistêmicas Idade [18-50 anos] Diagnosticado com inflamação gengival moderada	47 pacientes adultos foram inscritos neste ensaio randomizado controlado por placebo com uma intervenção de 4 semanas. Foram administrados comprimidos contendo uma mistura de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e <i>Lactobacillus curvatus</i> ou placebo. Os exames clínicos e colheitas de amostras foram realizados no início do estudo e após 2, 4 e 6 semanas. Os parâmetros clínicos foram IS e PB. Também foi medida a quantidade de GCF e determinada a concentração de citocinas, tais como, interleucina IL -1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α . Os perfis das bactérias na saliva também foram analisados	Em relação ao grupo placebo, o probiótico produziu uma redução significativa no IS e na quantidade de GCF após 4 semanas no grupo de teste quando comparado com o início. O índice de PB em geral foi menos afetado, embora tenha havido uma tendência para a sua diminuição no grupo probiótico. As citocinas não foram afetadas pela intervenção, bem como a microbiota da saliva.	Verificou-se um aumento de ambas as estirpes probióticas na saliva nos sujeitos do teste durante a intervenção, mas voltou a níveis basais dentro de 2 semanas. Embora uma melhoria acentuada na saúde gengival tivesse sido registada no grupo probiótico, a hipótese nula não pôde ser rejeitada.
Tobita et al (2018)⁽¹⁶⁾	O objetivo deste ensaio clínico randomizado foi examinar os efeitos do consumo de KT-11 no ambiente oral em voluntários saudáveis. 4 semanas	<i>Lactobacillus crispatus</i> KT-11 (0.4x10 ¹⁰ (CFU)) 3 pastilhas/dia durante 4 semanas	Grupo probiótico n=8 Grupo controlo n=8 Ø doenças sistêmicas Ø fumador ≥20 anos com quantidade	Os participantes consumiram um comprimido alimentar KT-11 (1,2 x 10 ¹⁰ células KT-11) ou um comprimido alimentar de placebo (sem KT-11) todos os dias durante 4 semanas. Parâmetros clínicos, incluindo quantidades das principais bactérias periodontopáticas na saliva, PB, condições gengivais e	<i>P. gingivalis</i> diminuiu no grupo KT-11 em comparação com o grupo placebo na semana 4. Participantes do género feminino no grupo KT-11 tiveram índice de placa diminuída, coloração avermelhada e edema gengival em comparação com as do grupo de placebo	Esses achados clínicos sugerem que a ingestão de KT-11 diariamente pode prevenir a doença periodontal promovendo a melhoria das condições orais .

			elevada de <i>Porphyromonas gingivalis</i> na saliva	nível de GCF foram avaliados no início e após 4 semanas.	na semana 4. Além disso, os participantes do género masculino no grupo KT-11 demonstraram aumento do fluido da mucosa oral.	
Invernici et al (2018) (17)	Este ensaio clínico randomizado controlado avaliou o efeito de <i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis</i> como adjuvante da RAR em pacientes com periodontite crónica generalizada. 90 dias	<i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis</i> HN019 (1x10 ⁹ (CFU)/dia) 2 pastilhas/dia Durante 30 dias	Grupo probiótico n=20 Grupo controlo n=21 Ø doenças sistémicas Ø fumador ≥30 anos Diagnosticado com periodontite crónica	41 pacientes com periodontite crónica. Foram analisados os parâmetros clínicos, imunológicos e microbiológicos no início do estudo (antes da RAR), e 30 e 90 dias após a RAR.	O grupo teste apresentou uma diminuição na PS e uma melhoria da PA significativamente maior do que o grupo controlo em 90 dias. O grupo teste também demonstrou significativamente menos patogénicos periodontais.	O uso de <i>B. lactis</i> HN019 como adjuvante da RAR promove benefícios clínicos, microbiológicos e imunológicos adicionais no tratamento da periodontite crónica.
Morales et al (2018) (18)	Avaliar os efeitos do probiótico <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1 em saqueta com comprimidos de azitromicina como um adjuvante à terapia não cirúrgica em parâmetros clínicos e na presença e níveis de <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> e <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> . 9 meses	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1 (2x10 ⁷ (CFU)/dia) 1 saqueta/dia Durante 3 meses	Grupo probiótico n=16 (7 fumadores) Grupo antibiótico n=16 (3 fumadores) Grupo controlo n=15 (6 fumadores) Ø doenças sistémicas ≥ 35 anos Diagnosticado com	Foram analisados parâmetros clínicos e microbiológicos aos 3, 6 e 9 meses após a terapia. Foram recolhidas amostras de placa sub-gengival. Os pacientes receberam terapia não cirúrgica incluindo destararização e RAR e foram aleatoriamente atribuídos a um grupo probiótico, antibiótico ou placebo. <i>L. rhamnosus</i> SP1 foi tomado uma vez por dia durante 3 meses. Azitromicina 500mg foi tomada uma vez por dia durante 5 dias.	Todos os grupos mostraram melhorias nos parâmetros clínicos e microbiológicos em todos os momentos avaliados. Os grupos de probiótico e grupos de antibiótico mostraram maiores reduções na microbiota em comparação com os valores totais do início dos tratamentos. O grupo placebo mostrou maior redução no número de indivíduos com <i>P. gingivalis</i> em comparação com o <i>baseline</i> . No entanto, não houve diferenças	A administração de <i>L. rhamnosus</i> SP1 em comparação com a Azitromicina como adjuvantes do tratamento, resultou em efeitos semelhantes ao tratamento da RAR isoladamente

			periodontite crónica		significativas entre os grupos.	
Morales et al (2016) (19)	O objetivo deste ensaio clínico randomizado foi de avaliar os efeitos clínicos de uma saqueta de probiótico contendo <i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1 como adjuvante à terapia periodontal não cirúrgica. 1 ano	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1 (2x10 ⁷ (CFU)/dia) durante 3 meses.	Grupo probiótico n=14 4 fumadores Grupo controlo n=14 2 fumadores Ø doenças sistémicas Idade ≥ 35 anos Diagnosticados com periodontite crónica	Voluntários saudáveis com periodontite crónica foram recrutados e monitorizados clinicamente no início do estudo e 3, 6, 9 e 12 meses após a terapia. Os parâmetros clínicos medidos incluíram PB, IS PS e PA. Os pacientes receberam terapia não cirúrgica, incluindo RAR.	Ambos os grupos de teste e controlo mostraram melhorias nos parâmetros clínicos em todos os momentos em que foram avaliados. O grupo de teste, no entanto, mostrou maiores reduções no PS do que o controlo. Além disso, nas consultas iniciais e após 1 ano de acompanhamento, o grupo de teste mostrou uma redução significativa no número de participantes com PS ≥ 6 mm, indicando uma necessidade reduzida de cirurgia, em contraste com o grupo de placebo.	Os resultados deste estudo indicam que a administração oral de <i>L. rhamnosus</i> SP1 resultou em melhorias clínicas semelhantes à RAR isoladamente
Iwasaki et al (2016) (20)	O objetivo deste ensaio clínico randomizado foi examinar os efeitos da administração oral de HK L-137 na terapia periodontal. 12 semanas	<i>Lactobacillus plantarum</i> HK L-137 (morte) Cápsula com 50mg de LP20 (HK L-137 20% + Dextrin 80%) 1 cápsula/dia durante 12 semanas	Grupo probiótico n=20 Grupo controlo n=19 Ø doenças sistémicas Ø fumador [Idade média 66.2 anos] Diagnosticado com	39 pacientes submetidos à terapia periodontal não cirúrgica foram designados aleatoriamente para receber uma cápsula contendo 10 mg de HK L-137 ou uma cápsula de placebo diariamente durante 12 semanas. Parâmetros clínicos, incluindo PB), IG, IS e PS foram avaliados no início e nas semanas 4, 8 e 12 antes da profilaxia em conjunto com visitas regulares ao médico dentista.	IS e o número de dentes ou locais com PS ≥ 4 mm foram significativamente reduzidos em ambos os grupos. Parece ter havido uma redução significativamente maior de PS em dentes com PS ≥ 4 mm (no início do estudo) no grupo experimental do que no grupo de controlo na semana 12.	Os resultados clínicos sugerem que a ingestão diária de HK L-137 pode diminuir a profundidade das bolsas periodontais em pacientes submetidos à terapia periodontal de suporte.

			periodontite crónica			
Laleman et al (2015) (21)	Avaliar os efeitos adjuvantes de <i>Streptococcus oralis</i> KJ3, <i>Streptococcus uberis</i> KJ2 e <i>Streptococcus Rattus</i> JH145 em comprimido após RAR 24 semanas	<i>Streptococcus oralis</i> KJ3 <i>Streptococcus uberis</i> KJ2 <i>Streptococcus rattus</i> JH145 (1 x 10 ⁸ (CFU) cada estirpe/pastilhas) 2 vezes/dia durante 3 meses	Grupo probiótico n=24 Grupo controlo n=24 Ø doenças sistêmicas Idade: + 36 anos Diagnosticados com periodontite não tratada moderada a grave	Após a RAR, os pacientes usaram um placebo ou um comprimido probiótico duas vezes ao dia durante 12 semanas. A PS, IS e PA foram medidas no início do estudo, 12 e 24 semanas. No início, 4, 8, 12 e 24 semanas, foram realizadas colheitas de amostras para estudo microbiológico. A PB e IG também foram registadas.	Os parâmetros clínicos melhoraram na avaliação às 12 e 24 semanas em ambos os grupos. Não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos, exceto da percentagem de locais com placa que foram significativamente menores no grupo teste na avaliação de 24 semanas. Além disso, às 12 semanas, as contagens salivares de <i>Prevotella intermedia</i> foram significativamente menores no grupo teste.	Não foram detetadas diferenças em relação ao probiótico como coadjuvante da RAR relativamente ao grupo de placebo.
Tekce et al (2015) (22)	O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de pastilhas contendo <i>L. reuteri</i> como tratamento adjuvante à terapia periodontal inicial para pacientes com periodontite crónica. 1 ano	<i>Lactobacillus reuteri</i> (1 x 10 ⁸ (CFU)) 1 Pastilha 2 vezes/dia Durante 3 semanas	Grupo probiótico n=20 Grupo controlo n=20 Ø doenças sistêmicas Ø fumador [35-50 anos] Diagnosticados com periodontite crónica	O grupo I recebeu RAR mais <i>L. reuteri</i> em pastilhas, e o Grupo II recebeu RAR mais placebo. O índice de PB, IG, IS PS e nível de adesão clínica foram medidos. As colheitas microbiológicas foram realizadas no início do estudo e nos dias 21, 90, 180 e 360, utilizando a cultura.	Após o tratamento, a PB, IG, IS e PS foram significativamente menores no Grupo I em comparação com o Grupo II em todos os momentos. Observações semelhantes foram feitas para as CFU viáveis totais e as proporções de anaeróbios com exceção do dia 360. No Grupo I, houve significativamente menos pacientes que necessitaram de cirurgia em 3 ou mais sítios.	As pastilhas de <i>L.reuteri</i> podem ser um agente adjuvante útil para retardar a recolonização e melhorar os resultados clínicos da periodontite crónica.

<p>İnce et al. (2015) ⁽²³⁾</p>	<p>Este estudo avalia os efeitos de <i>L. reuteri</i> como adjuvante à RAR em periodontite crónica 360 dias</p>	<p><i>L. reuteri</i> 1 pastilha 2 vezes/dia Durante 3 semanas</p>	<p>Grupo probiótico n=15 Grupo controlo n=15 Ø doenças sistêmicas Ø fumador [35-50 anos] Diagnosticado com periodontite crónica.</p>	<p>O grupo de teste recebeu RAR e pastilhas contendo probióticos. O grupo de controlo recebeu RAR e pastilhas de placebo. A PB, IG, IS, PS e ganho de inserção clínica foram medidos. O GCF foi analisado para metaloproteinases-8 da matriz (MMP-8) e inibidores de tecido de metaloproteinases-1 (TIMP-1) com ELISA. Todas as avaliações foram realizadas no início e nos dias 21, 90, 180 e 360.</p>	<p>As comparações intergrupos de PI, IG, IS e PS foram consideradas significativas em favor do grupo de teste em todos os momentos. Níveis diminuídos de GCF MMP-8 e níveis aumentados de TIMP-1 foram encontrados estatisticamente significativos até ao dia 180. Os valores médios de ganho de inserção clínica foram significativamente maiores no grupo de teste em comparação com o grupo de controlo nos dias 90, 180 e 360.</p>	<p>A terapia probiótica adjuvante proporciona um benefício adicional à terapia periodontal inicial sobre parâmetros clínicos e bioquímicos em pacientes com periodontite crónica aos 180 dias.</p>
<p>Szkaradkiewicz et al (2014) ⁽²⁴⁾</p>	<p>Este estudo teve como objetivo a avaliação das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α, IL-1β e IL-17) em pacientes com periodontite crónica após administração de uma estirpe probiótica <i>per os</i>. 2semanas</p>	<p><i>Lactobacillus reuteri</i> (1x10⁸ (CFU)/comprimido) 2 vezes/dia Durante 2 semanas.</p>	<p>Grupo probiótico n=24 Grupo controlo n=14 Ø doenças sistêmicas Ø fumadores Idade [31-46 anos] Diagnosticados com periodontite crónica</p>	<p>Duas semanas após os procedimentos de higiene oral, o exame clínico permitiu distinguir um grupo de 24 pacientes (Grupo teste) em que o tratamento com comprimidos probióticos contendo estirpe <i>L. reuteri</i>, foi realizado. Nos 14 pacientes restantes, nenhum tratamento com comprimidos probióticos foi aplicado (grupo controlo). Em todos os pacientes foi colhido GCF de todas as bolsas periodontais. A avaliação de TNF- α, IL-1β e IL-17 no GCF foi realizada utilizando o método ELISA.</p>	<p>18 dos doentes do Grupo teste mostraram uma diminuição significativa nos níveis de citocinas pró-inflamatórias estudadas (TNF- α, IL-1β e IL-17). Em paralelo, foram detetadas uma melhoria de IS, PS e PA. No grupo controlo as citocinas pró-inflamatórias, o IS, PS e PA foram significativamente superiores ao do grupo teste.</p>	<p>O resultado obtido neste estudo indica que o tratamento com comprimidos contendo a estirpe probiótica de <i>L. reuteri</i> induz na maioria dos pacientes com periodontite crónica uma redução significativa da resposta inflamatória e melhoria das citocinas pró-inflamatórias e dos parâmetros clínicos (IS, PS e PA).</p>

<p>Toiviainen et al (2014) ⁽²⁵⁾</p>	<p>O objetivo foi avaliar os efeitos da administração de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG) e de <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> BB-12 (BB-12) no número de <i>Streptococcus mutans</i> salivares, a PB, IG e a microbiota oral. 4 semanas</p>	<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG) <i>Bifidobacterium animalis</i> BB-12 (BB-12) (2x10⁸ (CFU)/comprimido) 2 vezes/dia durante 4 semanas</p>	<p>Grupo probiótico n=29 Grupo controlo n=31 Ø doenças sistêmicas Ø fumadores</p>	<p>No início e no final do período de ensaio, foram analisadas a PB e IG. Foi realizada a colheita de saliva estimulada para avaliar a microbiota da saliva.</p>	<p>O comprimido de probiótico diminuiu a PB e o IG enquanto não foram observadas alterações no grupo controlo. Não houve diferenças nas composições microbianas da saliva em qualquer grupo.</p>	<p>O grupo probiótico melhorou o estado periodontal sem afetar a microbiota oral. Relevância clínica: o consumo a curto prazo de LGG e BB-12 diminui a quantidade de placa, o que foi associado com um impacto clínico através da diminuição da inflamação gengival.</p>
<p>Hallström et al (2013) ⁽²⁶⁾</p>	<p>O objetivo era avaliar se a administração oral diária de bactérias probióticas poderia influenciar a resposta inflamatória e a composição de placa supragengival num modelo experimental de gengivite 21 dias</p>	<p><i>Lactobacillus reuteri</i> (ATCC 55730 e ATCC PTA5289; (1 x 10⁸ (CFU) cada estirpe) 2 vezes/dia</p>	<p>Grupo probiótico n=18 Grupo controlo n=18 Ø doenças sistêmicas Idade média 38 anos Gengivite induzida</p>	<p>As superfícies vestibulares dos primeiros molares foram usadas como locais experimentais. Um protetor bucal cobrindo do 1º pré-molar ao segundo molar foi usado durante a escovagem, evitando a limpeza acidental durante 3 semanas e aumento da placa. A limpeza profissional dos dentes foi realizada 5 dias / semana. No início do estudo, os parâmetros clínicos PB, IG e IS foram registados. Amostras de GCF foram analisadas para determinar a concentração de 7 mediadores inflamatórios.</p>	<p>Todos os indivíduos apresentaram acumulação de placa local e desenvolveram gengivite nos locais de teste durante os períodos de intervenção. O volume de GCF aumentou em ambos os grupos mas só foi significativo no grupo placebo. As concentrações de IL1-b e IL-18 aumentaram significativamente, enquanto a IL-8 e MIP-1β diminuíram. Nenhuma diferença foi exibida entre o teste e o placebo. Da mesma forma, a composição microbiana não diferiu entre os grupos.</p>	<p>A ingestão de pastilhas probióticas não pareceu afetar significativamente a acumulação de placa, a reação inflamatória ou a composição do biofilme durante a gengivite experimental.</p>
<p>Vicario et al (2013) ⁽⁹⁾</p>	<p>O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito clínico da administração de <i>Lactobacillus reuteri</i> Prodentis como um agente no</p>	<p><i>Lactobacillus reuteri</i> (ATCC 55730 e ATCCPTA5289) (2 x 10⁸ (CFU)/pastilhas)</p>	<p>Grupo probiótico n=10 Grupo controlo n=9</p>	<p>Os indivíduos foram designados aleatoriamente para receber comprimidos contendo <i>Lactobacillus reuteri</i> Prodentis ou placebo uma vez ao dia por 30 dias. Os parâmetros clínicos</p>	<p>Os parâmetros clínicos periodontais melhoraram no grupo de teste após uma intervenção de 30 dias. O grupo de teste demonstrou</p>	<p>Estes dados indicam que a administração oral de <i>Lactobacillus reuteri</i> Prodentis melhoraram os parâmetros clínicos a curto prazo em pacientes não fumadores com</p>

	tratamento da periodontite crónica inicial a moderada. 30 dias	1 vez/dia durante 30 dias	Ø doenças sistêmicas Ø fumadores Idade ≥18 anos Diagnosticado com periodontite crónica	PS, IS e PB foram avaliados no início e 30 dias após o tratamento.	uma redução significativa em todos os parâmetros periodontais incluídos no estudo, enquanto o grupo de controlo tratado com placebo não mostrou alterações significativas nos parâmetros periodontais.	periodontite crónica inicial a moderada.
Teughels et al. (2013) ⁽¹⁰⁾	O objetivo deste ensaio clínico randomizado foi avaliar os efeitos das pastilhas probióticas contendo <i>Lactobacillus reuteri</i> como adjuvante a RAR 12 semanas	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM17938 (1x10 ⁸ (CFU)) <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA5289 (1x10 ⁸ (CFU))/ 1 pastilha (com as 2 estirpes) 2 vezes/dia por 12 semanas	Grupo probiótico n=15 Grupo controlo n=15 Ø doenças sistêmicas Ø fumador ≥35 anos Diagnosticados periodontite moderada a grave generalizada não tratada	30 pacientes. Foram analisados parâmetros clínicos e microbiológicos no início do estudo, 3, 6, 9 e 12 semanas após terapia. Todos os pacientes receberam RAR Grupo teste (RAR + probiótico), Grupo controlo (RAR + placebo). As pastilhas foram usadas duas vezes ao dia durante 12 semanas	No final das 12 semanas, todos os parâmetros clínicos foram significativamente reduzidos em ambos os grupos, houve também reduções significativamente da PS e PA em bolsas moderadas e profundas; redução de <i>Porphyromonas gingivalis</i> foi observada no grupo RAR + probiótico.	Os resultados indicam que a administração oral de pastilhas <i>L. reuteri</i> poderia ser um adjuvante à RAR na periodontite crónica.
Iniesta et al (2012) ⁽²⁷⁾	Investigar os efeitos de um probiótico oral na microbiota oral de pacientes com gengivite. 8 semanas	<i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM-17938 e ATCC PTA 5289) (2x10 ⁸ (CFU)) /comprimido 1 vez/dia durante 28 dias	Grupo probiótico n=20 Grupo controlo n=20 Ø doenças sistêmicas Idade 20-24 anos Diagnosticado com Gengivite	Um estudo paralelo controlado por placebo foi conduzido em 40 indivíduos com gengivite durante 8 semanas. O tratamento consistiu na administração de um comprimido diário, contendo <i>Lactobacillus reuteri</i> ou placebo. Amostras de saliva não estimulada e de placa subgengival foram colhidas e analisadas por cultura e PCR.	Não houve mudanças significativas nas variáveis clínicas entre e dentro dos grupos. Na saliva, as contagens de anaeróbios totais após 4 semanas (p = 0,021) e contagens de <i>Prevotella intermedia</i> após 8 semanas (p = 0,030), apresentaram reduções no grupo teste.	Embora a administração oral de <i>L. reuteri</i> em comprimidos não tenha qualquer efeito sobre os parâmetros clínicos, a carga bacteriana mostrou ser reduzida na saliva, bem como o número de agentes patogénicos periodontais específicos, como <i>P. gingivalis</i> , nas amostras de placa subgengival.

				Parâmetros clínicos e microbiológicos foram comparados entre os grupos.	Em amostras subgengivais, foram observadas reduções significativas do número de colónias de <i>P. gingivalis</i>	
Mayanagi et al (2009) (28)	Este estudo foi projetado para avaliar se a administração oral de <i>Lactobacillus salivarius</i> poderia alterar a população bacteriana da placa supra/subgengival. 8 semanas	<i>Lactobacillus salivarius</i> WB21 (6.7x10 ⁸ (CFU)) /comprimido 3 vezes/dia durante 8 semanas	Grupo probiótico n=34 Grupo controlo n=33 Ø doenças sistémicas Idade [32-61 anos] Sem periodontite severa	O grupo testado recebeu 2,01x 10 ⁹ CFU/dia de <i>Lactobacillus salivarius</i> WB21 e xilitol em comprimidos; O grupo de controlo recebeu placebo com xilitol. Amostras de placa supra/subgíngival foram colhidas no início e após 4 e 8 semanas. As quantidades bacterianas nas amostras de placa supra e subgengival foram analisadas.	A quantidade total das 5 bactérias patogénicas selecionadas no grupo teste diminuiu significativamente na placa subgengival na semana 4. A análise mostrou que melhores resultados foram obtidos na redução de <i>Tannerella forsythia</i> na placa subgengival do grupo teste nas semanas 4 e 8.	A administração oral de <i>Lactobacillus salivarius</i> reduziu a quantidade de cinco bactérias patogénicas e que pode contribuir para os efeitos benéficos das condições periodontais.

5 DISCUSSÃO

5.1 Análise dos resultados

5.1.1 *Lactobacillus reuteri*:

Dos 9 estudos que utilizaram *L. reuteri* como probiótico, 6 consideraram que houve uma melhoria nos parâmetros clínicos. Destes, 4 estudos constataram uma diminuição da PS^(9,10,23,24). 5 estudos notaram uma redução do IS, e 5 notaram uma melhoria da PA após o período experimental^(9,10,12,22-24). Foi ainda constatada uma diminuição do IG e da PB em 3 estudos^(9,22,23).

Segundo Ince et al, houve uma redução da bactéria periodontopatogénica *Porphyromonas gingivalis*, uma diminuição do GCF, MMP-8 e aumento de TIMP-1⁽²³⁾. Szkaradkiewicz et al verificaram uma redução das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-17)⁽²⁴⁾. No estudo de Tekce et al, após 1 ano *de follow-up* ainda não se verificava a recolonização por bactérias patogénicas⁽²²⁾.

Apenas 3 dos estudos que usaram *L. reuteri* mostraram nos grupos teste não existir nenhuma diferença nos parâmetros clínicos entre estes grupos e os grupos de controlo^(14,26,27). No entanto, Iniesta et al verificaram um diminuição de bactérias patogénicas periodontais, nomeadamente *P. gingivalis*, na saliva e na placa subgengival⁽²⁷⁾.

5.1.2 *Lactobacillus rhamnosus*:

Os estudos de Morales et al de 2016, 2018 e 2021 com *L. rhamnosus* não mostraram nenhuma diferença entre os grupos teste e os grupos de controlo^(11,18,19). Relativamente ao uso de *L. rhamnosus* em associação com *L. curvatus*, no estudo de Keller et al. houve uma redução de GCF, IS e de PB, mas nenhuma diferença na microbiota e citocinas pró-inflamatórias⁽¹⁵⁾. Em associação com *B. animalis*, no estudo de Toiviainen et al. apenas foi observada uma diminuição de PB e IG, mas sem alteração da microbiota⁽²⁵⁾.

5.1.3 *Bifidobacterium animalis subsp.lactis* :

No estudo de Invernici et al. com *B. lactis* houve uma melhoria da PS e da PA e uma diminuição das bactérias patogénicas periodontais *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum ss.vincentii*, *Campylobacter showae* e *Eubacterium nodatum*, bem como das citocinas pró-inflamatórias IL-8 e IL-1 β ⁽¹⁷⁾.

5.1.4 *Lactobacillus crispatus* :

No estudo de Tobita et al com *L. crispatus* foi observada uma melhoria na PB e uma diminuição de *P. gingivalis*⁽¹⁶⁾.

5.1.5 *Weissella cibaria*:

Kang et al. utilizaram como probiótico *W. cibaria*, e verificaram uma melhoria do IS, mas não houve diferenças relativamente à PS, IG e PB em relação ao grupo de controlo, apesar de ter sido observada uma diminuição de *Fusobacterium nucleatum* e *Staphylococcus aureus*⁽¹³⁾.

5.1.6 *Lactobacillus plantarum* :

Iwasaki et al. observaram uma diminuição do IS e da PS com o uso deste probiótico.

5.1.7 *Lactobacillus salivarius* :

No estudo de Mayanagi et al. com *L salivarius* houve uma diminuição muito significativa de *Tannerella forsythia* na placa subgingival, bem como uma diminuição de outras bactérias patogénicas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola*⁽²⁸⁾.

5.1.8 *Staphylococcus aureus, Streptococcus oralis, Streptococcus rattus* :

No estudo de Laleman et al, que usou uma combinação de *S. oralis*, *S. rattus* e *S. uberis* no grupo teste durante 3 meses, não houve diferenças em relação ao grupo de controlo para os parâmetros clínicos como a PS, IS e PA mas ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa de *P. intermedia* na saliva⁽²¹⁾.

O parâmetro «risco de progressão da doença periodontal» foi adotado em 5 estudos. Assim, foi definido o nível de risco do paciente como: baixo risco (≤ 4 sítios com PS ≥ 5 mm), risco moderado (5-8 sítios com PS ≥ 5 mm) e risco elevado (9 sítios com PS ≥ 5 mm)^(10,11,17,19,22,29). Em três estudos, verificou-se que após o tratamento com probiótico, aumentou o número de doentes classificados como de baixo risco e diminuiu o número de doentes classificados como de alto risco^(10,17,22).

Não foram observados efeitos adversos após a utilização de probióticos nos diferentes ensaios clínicos.

5.2 Limitações dos resultados

A pesquisa foi realizada utilizando os termos Mesh (Medical Subject Headings), o que nos limita a artigos apenas referenciados com termos Mesh. A pesquisa incluiu apenas artigos escritos em inglês.

De acordo com os resultados, 12 dos 20 estudos mostraram que existe um efeito positivo após a utilização de probióticos como coadjuvantes ao tratamento mecânico em diferentes parâmetros, incluindo parâmetros clínicos. Destes 12 estudos positivos, 6 utilizaram *L.reuteuri* como probiótico. Os restantes 8 mostraram que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo e os grupos de probiótico.

Existem algumas limitações neste trabalho, porque os diferentes estudos não foram realizados com os mesmos probióticos, não utilizaram todos a mesma dosagem, o mesmo *follow-up*, nem o mesmo número de participantes.

A duração da ingestão de probióticos variou entre os 21 dias e os 3 meses, com um acompanhamento de 2 semanas a um ano. Os resultados microbiológicos não parecem ser muito relevantes, apesar de ter havido uma diminuição significativa de certas bactérias patogénicas periodontais. Além disso, na maioria dos estudos a duração do seguimento é demasiado curta para demonstrar um verdadeiro efeito a longo prazo dos probióticos. Apenas três estudos tiveram um tempo de seguimento de um ano, que foi o tempo de seguimento máximo encontrado nestes artigos^(19,22,23).

Além disso, alguns estudos analisaram a eficácia dos probióticos após a interrupção do tratamento, ou seja, estudos em que a duração do seguimento foi mais longa do que a duração da administração dos probióticos. Globalmente, parece que os parâmetros clínicos estudados voltam ao seu valor inicial após um certo período de tempo, uma vez terminado o tratamento, embora a recolonização pareça diminuir em alguns estudos. Seria necessário que os probióticos fossem tomados a longo prazo com um *follow-up* regular, para uma utilização na manutenção e, portanto, eventualmente impedir de forma duradoura a recolonização por bactérias patogénicas periodontais após o tratamento.

A utilização de *L. reuteri* mostrou capacidade da TIMP-1 de regular estritamente a atividade proteolítica da MMP-8 que é responsável pela destruição do colagénio dos tecidos periodontais⁽³⁰⁾, o que é um aspeto muito promissor relativamente a este probiótico, apesar de o único estudo que verifica este parâmetro ser o de İnce et al⁽⁹⁾.

Era importante e necessário que todos os estudos analisassem sistematicamente o GCF e as citocinas pró-inflamatórias para verificar quais são os probióticos que atuam melhor sobre a doença e compreender melhor o seu mecanismo de ação, bem como, permitir saber qual o probiótico mais adequado para cada paciente⁽³⁾.

Existe também um risco de enviesamento, ao olhar para as características dos pacientes/indivíduos estudados, com grandes variações de um estudo para outro. Portanto, são necessários mais estudos para mostrar quais são as estirpes probióticas mais adequadas para uma população alvo, quais serão os efeitos relativamente à remodelação da microbiota a longo prazo durante a fase de manutenção, se podem ou não surgir resistências por mutações das bactérias presentes, ou aparecer efeitos colaterais não desejados.

Nem todos os estudos testam os mesmos parâmetros. Alguns testam marcadores clínicos, microbiológicos e de inflamação, podendo haver dois parâmetros em alguns casos. Outros, por outro lado, concentram-se apenas em parâmetros clínicos ou microbiológicos ou em marcadores de inflamação. Para ter melhores resultados nesta revisão sistemática integrativa, teria sido necessário dispor de estudos que verificassem todos estes parâmetros, pois são indicadores muito importantes no aparecimento e evolução das doenças periodontais.

Alguns dos estudos não definem claramente o diagnóstico periodontal dos pacientes e os diferentes estudos nem sempre utilizaram a mesma classificação das doenças periodontais nos seus diagnósticos. Seria melhor ter novos estudos com a nova classificação das doenças periodontais do Workshop de Chicago 2017⁽³¹⁾.

Os artigos seleccionados são bastante recentes entre 2009 e 2021 e 9 deles utilizaram *L. reuteuri*. Mais estudos terão de ser feitos sobre os outros probióticos utilizados, bem como *L. reuteri*, porque nos falta uma visão a posteriori para afirmar com fiabilidade que os probióticos são uma contribuição terapêutica importante complementar aos tratamentos convencionais das doenças periodontais. A fim de promover a comparabilidade dos estudos no futuro, seria necessário normalizar os protocolos a todos os níveis, mas também usar o os mesmos critérios estudados.

As formas de administração testadas são principalmente sob a forma de pastilhas ou saquetas diluídas em água. Outras formas de administração tais como pastilhas elásticas, iogurte e gel aplicado pelo médico dentista não foram testadas. Também seria interessante saber que forma de administração é mais eficaz, especialmente para alcançar as bolsas periodontais mais profundas e, portanto, ter uma melhor ação.

O potencial de modificação genética das estirpes probióticas abre um novo campo de investigação e oferece esperança para o desenvolvimento de uma estirpe com propriedades ideais⁽³²⁾

Os probióticos representam uma nova área de investigação em medicina dentária. Apesar dos resultados obtidos por vários laboratórios de investigação terem sido encorajadores, serão necessários muito mais estudos clínicos randomizados para estabelecer claramente o potencial dos probióticos no uso terapêutico das doenças periodontais⁽⁶⁾.

6 CONCLUSÃO

As modalidades de tratamento convencionais das doenças periodontais incluem o tratamento não cirúrgico e cirúrgico, que visa reduzir a carga microbiana total, independentemente da patogenicidade. Devido ao surgimento de resistência das bactérias patogênicas periodontais aos antibióticos e à recolonização frequente das bolsas periodontais após tratamento por estas bactérias, a introdução de probióticos abre novas possibilidades terapêuticas. Os probióticos representam uma abordagem revolucionária para a manutenção da saúde oral através da utilização de bactérias benéficas naturais, geralmente presentes em produtos lácteos, para proporcionar uma defesa natural contra bactérias consideradas nocivas para o periodonto.

Este conceito abre um novo horizonte na relação entre a dieta e a saúde oral. Será essencial perceber melhor as grandes mudanças ecológicas após ingestão de alimentos que contêm probióticos e as consequências a longo prazo da sua utilização na saúde oral e seu efeito sobre a doença. Por conseguinte, mais revisões sistemáticas e estudos são necessários, para determinar as melhores estirpes de probióticos e as melhores formas de as administrar. Atualmente, os nossos resultados indicam que *L. reuteri* parece ter efeitos positivos sobre os parâmetros clínicos, bacteriológicos e imunológicos. Outras estirpes que foram testadas parecem também ter igualmente efeitos positivos, mas exigem mais estudos para ter uma melhor noção dos seus efeitos reais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol.* 1984;11(3):193–207.
2. Shimazaki Y, Shirota T, Uchida K, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, et al. Intake of Dairy Products and Periodontal Disease: The Hisayama Study. *J Periodontol.* 2008;79(1):131–7.
3. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–14.
4. Gatej S, Gully N, Gibson R, Bartold PM. Probiotics and Periodontitis - A Literature Review. *J Int Acad Periodontol [Internet].* 2017;19(2):42–50.
5. World Gastroenterology Organization (WGO). Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: Probióticos e prebióticos. 2011;
6. Grenier D, Bonifait L, Chandad F. Probiotics for oral health: Myth or reality? *J Can Dent Assoc (Tor).* 2009;75(8):591–6.
7. Meurman JH, Stamatova I V. Probiotics: Evidence of Oral Health Implications. *Folia Med (Plovdiv).* 2018;60(1):21–9.
8. Patyna M, Ehlers V, Bahlmann B, Kasaj A. Effects of adjunctive light-activated disinfection and probiotics on clinical and microbiological parameters in periodontal treatment: a randomized, controlled, clinical pilot study. *Clin Oral Investig.* 2021;
9. Vicario M, Santos A, Violant D, Nart J, Giner L. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(3–4):813–9.
10. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol.* 2013 Nov;40(11):1025–35.
11. Morales A, Contador R, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Strauss FJ, et al. 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.* 2021;21(1):1–16.
12. Pelekos G, Acharya A, Eiji N, Hong G, Leung WK, McGrath C. Effects of adjunctive probiotic *L. reuteri* lozenges on S/RSD outcomes at molar sites with deep pockets. *J Clin Periodontol.* 2020;47(9):1098–107.

13. Kang M-S, Lee D-S, Lee S-A, Kim M-S, Nam S-H. Effects of probiotic bacterium *Weissella cibaria* CMU on periodontal health and microbiota: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Oral Health*. 2020 Sep;20(1):243.
14. Pelekos G, Ho SN, Acharya A, Leung WK, McGrath C. A double-blind, paralleled-arm, placebo-controlled and randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as an adjunct in periodontal care. *J Clin Periodontol*. 2019 Dec;46(12):1217–27.
15. Keller MK, Brandsborg E, Holmstrøm K, Twetman S. Effect of tablets containing probiotic candidate strains on gingival inflammation and composition of the salivary microbiome: a randomised controlled trial. *Benef Microbes*. 2018 Apr;9(3):487–94.
16. Tobita K, Watanabe I, Tomokiyo M, Saito M. Effects of heat-treated *Lactobacillus crispatus* KT-11 strain consumption on improvement of oral cavity environment: a randomised double-blind clinical trial. *Benef Microbes*. 2018 Jun;9(4):585–92.
17. Invernici MM, Salvador SL, Silva PHF, Soares MSM, Casarin R, Palioto DB, et al. Effects of *Bifidobacterium* probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2018 Oct;45(10):1198–210.
18. Morales A, Gandolfo A, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Godoy C, et al. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 9-month follow-up. *J Appl Oral Sci*. 2018 Jan;26:e20170075.
19. Morales A, Carvajal P, Silva N, Hernandez M, Godoy C, Rodriguez G, et al. 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 Aug;87(8):944–52.
20. Iwasaki K, Maeda K, Hidaka K, Nemoto K, Hirose Y, Deguchi S. Daily Intake of Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 Decreases the Probing Depth in Patients Undergoing Supportive Periodontal Therapy. *Oral Health Prev Dent*. 2016;14(3):207–14.
21. Laleman I, Yilmaz E, Ozcelik O, Haytac C, Pauwels M, Herrero ER, et al. The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2015 Nov;42(11):1032–41.
22. Tekce M, Ince G, Gursoy H, Dirikan Ipci S, Cakar G, Kadir T, et al. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *J Clin Periodontol*. 2015 Apr;42(4):363–72.
23. İnce G, Gürsoy H, İpçi ŞD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yılmaz S. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2015 Jun;86(6):746–54.

24. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014 Dec;62(6):495–500.
25. Toiviainen A, Jalasvuori H, Lahti E, Gursoy U, Salminen S, Fontana M, et al. 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. *Clin Oral Investig*. 2015 Jan;19(1):77–83.
26. Hallström H, Lindgren S, Yucel-Lindberg T, Dahlén G, Renvert S, Twetman S. Effect of probiotic lozenges on inflammatory reactions and oral biofilm during experimental gingivitis. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(3–4):828–33.
27. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marín MJ, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2012 Aug;39(8):736–44.
28. Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, Hirata H, Sakamoto M, Benno Y, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009 Jun;36(6):506–13.
29. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent [Internet]*. 2003;1(1):7–16.
30. Gupta N, Gupta ND, Gupta A, Khan S, Bansal N. Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis diagnosis. *Front Med*. 2015;9(1):72–6.
31. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45(March):S1–8.
32. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: Contributions to oral health. *Oral Dis*. 2007;13(5):443–51.