

Probióticos na prevenção e tratamento das doenças periodontais

Probiotics in the prevention and tratamento of periodontal diseases

Probióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades periodontales

Recebido: 26/01/2021 | Revisado: 02/02/2021 | Aceito: 05/02/2021 | Publicado: 10/02/2021

Natan Santos Massambani

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-2984>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: natanmassambani@hotmail.com

Nicolly Cardoso Fernandes

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5543-1073>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: nicolly09.nc@gmail.com

Priscila Paganini Costa

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0250-5905>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: pripaganini@uel.br

Maria Beatriz Bergonse Perreira Pedriali

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8595-7108>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: mbeatrizpedriali@uel.br

Fernanda Akemi Nakanishi Ito

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7849-5846>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: fenakanishi@uel.br

Luciana Prado Maia

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5697-2587>
Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: lucianapmaia@gmail.com

Resumo

A literatura tem demonstrado que os probióticos podem ser um possível aliado na prevenção e tratamento das doenças periodontais. O presente estudo tem como objetivo revisar a literatura quanto ao uso dos probióticos na prevenção e tratamento das doenças periodontais. Na maioria dos estudos clínicos incluídos nessa revisão de literatura, os probióticos apresentaram resultados favoráveis quando usados na prevenção e como auxiliares ao tratamento da gengivite e periodontite, trazendo melhora no índice de placa, índice gengival e redução na profundidade de sondagem, além da redução de microrganismos periodontopatogênicos e alteração da resposta imunológica. Os probióticos apresentaram resultados favoráveis na maioria dos estudos clínicos incluídos nessa revisão de literatura, quando usados na prevenção e como coadjuvante. Entretanto ainda se fazem necessários mais estudos para se estabelecer protocolos mais claros quanto às cepas mais indicadas, meios de utilização e o tempo de uso.

Palavras-chave: Periodontite; Gengivite; Probióticos; Doenças periodontais.

Abstract

Literature has shown that probiotics can be a possible ally in the prevention and treatment of periodontal diseases. The present study aims to review the literature regarding the use of probiotics in prevention and treatment of periodontal diseases. In most of the clinical studies included in this literature review, probiotics showed favorable results when used in prevention and as an adjunct to the treatment of gingivitis and periodontitis, bringing an improvement in the plaque index, gingival index and reduction in probing depth, in addition to the reduction of periodontopathogenic microorganisms and alteration of the immune response. Probiotics showed favorable results in most clinical studies included in this literature review, when used in prevention and as an adjunct. Further studies are still needed to establish clearer protocols regarding the most indicated strains, form of administration and time of use.

Keywords: Periodontitis; Gingivitis; Probiotic; Periodontal diseases.

Resumen

La literatura ha demostrado que los probióticos pueden ser un posible aliado en la prevención y el tratamiento de las enfermedades periodontales. El presente estudio tiene como objetivo revisar la literatura sobre el uso de probióticos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades periodontales. En la mayoría de los estudios clínicos incluidos en esta revisión de la literatura, los probióticos mostraron resultados favorables cuando se utilizaron en la prevención y como coadyuvante del tratamiento de la gingivitis y periodontitis, aportando una mejora en el índice de placa, índice

gingival y reducción de la profundidad de sondaje, además a la reducción de microorganismos periodontopatógenos y alteración de la respuesta inmune. Los probióticos mostraron resultados favorables en la mayoría de los estudios clínicos incluidos en esta revisión de la literatura, cuando se utilizan en prevención y como complemento. Aún se necesitan más estudios para establecer protocolos más claros con respecto a las cepas más indicadas, forma de administración y tiempo de uso.

Palabras clave: Periodontitis; Gingivitis; Probiótico; Endermedades periodontales.

1. Introdução

Na última década, houve um aumento no interesse na utilização de probióticos na saúde bucal. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram o efeito potencial dos probióticos no controle da cárie dentária, reduzindo o nível de *Streptococcus mutans* (Pelekos et al., 2019). O uso de probióticos para o manejo da halitose, alterando o desequilíbrio da microbiota comensal que afeta a produção de compostos voláteis de enxofre na cavidade oral, também foi avaliada, relatando a eficácia dos probióticos na redução desses compostos (Pelekos et al., 2019).

A raspagem e o alisamento radicular (RAR) é o padrão ouro do tratamento da doença periodontal (DP), porém vários fatores podem dificultar o acesso à instrumentação como bolsas profundas, localização desfavorável dos dentes acometidos, má posição dentária e aumento de bactérias resistentes a antibióticos, traz a necessidade de alternativas de tratamento (Morales et al., 2017; Ikram et al., 2018).

Estudos demonstraram efeitos benéficos da terapia probiótica como auxiliar ao tratamento das DP, potencializando os efeitos da terapia periodontal básica por meio da redução da profundidade de sondagem (PS), índice de placa (IP), sangramento à sondagem (SS), queda na quantidade de bactérias periodontopatógenicas e o aumento dos níveis de inserção clínica (NIC) (Vivekananda, Vandana, & Bhat, 2010; Suzuki et al., 2012; Vicario, et al., 2013; Teughels et al., 2013; Shah, Gujjari, & Chandrasekhar, 2013; Tekce et al., 2015; İnce et al., 2015; Laleman et al., 2015; Morales et al., 2016; Invernici et al., 2018; Yuki et al., 2019; Pelekos et al., 2019). A necessidade de cirurgia periodontal e o risco de progressão da doença periodontal também foram reduzidos (Tekce et al., 2015; Morales et al., 2016; Invernici et al., 2018). Observou-se ainda redução de citocinas pró-inflamatórias com TNF- α , IL-17 e IL-1 β e efeitos anti-inflamatórios (Szkardkiewicz, Stopa, & Karpiński, 2014; Invernici et al., 2018).

Os probióticos tiveram efeitos semelhantes aos dos antibióticos quando associados ao tratamento da DP, além de não levar à resistência bacteriana e melhorarem a microbiota benéfica do organismo (Sahah et al., 2013; Vicario et al., 2013; Morales et al., 2017; Ikram, 2018). Porém, alguns estudos não encontraram diferença significativa com a administração da terapia probiótica (Sahah et al., 2013; Laleman et al., 2015; Pelekos et al., 2019; Ikram et al., 2019).

Nesse contexto, sabendo-se da necessidade de novos métodos auxiliares ao tratamento das doenças periodontais, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura quanto à aplicação dos probióticos na prevenção e como adjuvante ao tratamento das doenças periodontais.

2. Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura de origem qualitativa de acordo com Pereira et al. (2018). A partir de uma busca na base de dados PubMed, usando as palavras-chave “doença periodontal”, “gingivite”, “periodontite”, “probiótico”, foram selecionados os artigos no período entre Julho a Outubro de 2020. Foram incluídos apenas estudos clínicos randomizados que avaliaram o efeito da terapia probiótica na saúde e doença periodontal, em português ou inglês, sem restrição de data.

3. Revisão de Literatura

3.1 Definição e Efeitos dos Probióticos na Saúde

Os probióticos são microrganismos vivos que se administrados de forma correta, trazem benefícios a saúde, podendo restaurar o equilíbrio microbiano alterado nos órgãos dos hospedeiros (Kin et al., 2020; Messora et al., 2013; Schlagenhauf et al., 2020). O princípio básico dos probióticos é usar boas bactérias para competir com bactérias patogênicas (Harini & Aneundi, 2010). Esses microrganismos podem interferir diretamente na adesão, crescimento e metabolismo de espécies patogênicas concorrentes e podem melhorar a eficácia da resposta ao interferir com elementos celulares da imunidade (Schlagenhauf et al., 2020).

O efeito dos probióticos sobre a saúde humana tem sido substanciado por muitos anos. A avaliação dos efeitos positivos do probiótico tem sido atribuída a Eli Metchnikoff, que demonstrou que "a dependência dos micróbios intestinais nos alimentos torna possível adotar medidas para modificar a flora em nossos corpos e substituir os micróbios nocivos por micróbios úteis" (Metchnikoff, 1907; Hotel & Cordoba, 2001). Em seu estudo, o pediatra francês Henry Tissier observou que crianças com diarreia, em suas fezes, apresentavam baixa quantidade de bactérias com morfologia em Y. Essas bactérias "bífidas", em contrapartida, eram amplamente encontradas em crianças saudáveis. Tissier sugeriu então que essas bactérias fossem administradas para ajudar a restaurar a flora de crianças com diarreia (Tissier, 1909; Hotel & Cordoba, 2001). O termo probióticos, que significa "para toda vida", foi cunhado pela primeira vez na década de 1960 por Lilly e Stillwell (Harini et al., 2010).

Pesquisas confirmaram o resultado positivo dos efeitos das bactérias probióticas nas infecções por vírus da diarreia, distúrbios gastrointestinais, ginecológicos, colite, infecção entérica, câncer de cólon, mucosite induzida por quimioterapia, sintomas de alergia e patologias imunológicas (Harini et al., 2010; Mahasneh et al., 2018; Messora et al., 2013; Sahah et al., 2013). Resultados de estudos recentes mostraram que a terapia por meio dos probióticos pode influenciar nas funções do corpo além do intestino, como sistema respiratório e a saúde mental (Harini et al., 2010; Meurman et al., 2018). Não há contraindicações absolutas aos probióticos, normalmente há pouco ou nenhum efeito adverso, sendo relatados flatulência leve a moderada e desconforto gástrico, geralmente autolimitados (Kligler & Cohrsen, 2008). A aplicação de bactérias promotoras de saúde para fins terapêuticos é um dos campos emergentes mais fortes na atualidade (Sahah et al., 2013).

Teughels et al. (2008) efetuaram uma reavaliação bibliográfica sobre a ação dos probióticos na saúde sistêmica e bucal, incluindo diversos estudos que utilizaram os probióticos para o manejo da cárie dental, doença periodontal e algumas infecções que acometem a cavidade oro-naso-faríngea. Como conclusão deste estudo, relataram que não houve efeitos negativos da aplicação de probiótico na cavidade bucal, e o uso diário por um longo período de tempo pode elevar o número de bactérias ácido lácticas na cavidade oral. Os autores observaram que cepas probióticas podem se comportar de maneira diferente, ou induzir efeitos completamente opostos ao esperado, sendo assim necessário estudos de longo prazo. Observou-se ainda que vários estudos tentaram induzir uma mudança microbiológica em um ambiente microbiológico totalmente amadurecido como é a biofilme dental. Em suma, os probióticos são mais prováveis de serem "nossos amigos do que inimigos", entretanto existe uma grande necessidade de elucidar o papel da microbiota benéfica e conduzir estudos adequados e de grande escala sobre a utilidade dos probióticos para manter ou melhorar a qualidade da saúde bucal (Teughels et al., 2008).

3.2 Doenças periodontais

A saúde gengival clínica é caracterizada pela ausência de: SS, eritema e edema, profundidade de sondagem ≤ 3 mm, sem perda óssea radiográfica e com a distância entre a junção cimento-esmalte (JCE) e a crista óssea variando de 1 a 3 mm (Chappel et al., 2018). As principais doenças periodontais são a gengivite e a periodontite. Clinicamente, a gengivite

caracteriza-se por SS em mais de 10% dos sítios sondados, profundidade de sondagem ≤ 3 mm, sem perda óssea radiográfica (Chappel et al., 2018). A perda de tecido interdental devido ao processo inflamatório é a principal característica da periodontite, somado ao SS de 10% dos sítios e profundidade de sondagem ≥ 4 mm (Papapanou et al., 2018).

A periodontite é uma doença inflamatória dos tecidos periodontais caracterizada por diminuição do aparato periodontal, destruição óssea alveolar e perda dentária em pacientes suscetíveis (Ikram et al., 2018). É uma doença multifatorial, cujo fator primário são as bactérias periodontopatogênicas presentes no biofilme subgingival, que ativam a resposta imune inflamatória (Ikram et al., 2018; Morales et al., 2017). Fatores locais, sistêmicos e ambientais podem modificar a resposta inflamatória do hospedeiro frente às bactérias periodontopatogênicas, como diabetes, tabagismo e estresse (Carranza et al., 2011). A periodontite constitui a segunda causa mais frequente de perda dentária em todo mundo (Morales et al., 2016).

O tratamento periodontal se baseia na redução da carga bacteriana, mediante a RAR (padrão-ouro), que remove a placa bacteriana mole e/ou mineralizada, onde a grande maioria das bactérias periodontopatogênicas se concentram (Ikram et al., 2018). Porém, em algumas situações, como bolsas periodontais muito profundas, sulcos radiculares inacessíveis, áreas interproximais de dentes em má posição, a instrumentação se torna ineficiente (Ikram et al., 2018).

Mediante a essas dificuldades de acesso à instrumentação, diversas opções de tratamento auxiliares à terapia periodontal foram propostas, com objetivo de complementar a RAR, auxiliando na redução da carga bacteriana e melhorar as medidas clínicas periodontais (Ikram et al., 2018). Alguns desses tratamentos incluem antibioticoterapia (sistêmica e local), terapia fotodinâmica e, atualmente, os probióticos têm recebido atenção (Ikram et al., 2018; Akram et al., 2017; Shimauchil et al., 2008).

3.3 Efeito dos probióticos nos tecidos periodontais

Estudos mostram que os probióticos regulam as junções herméticas e elevam a secreção do muco no epitélio, o que impede a adesão de microrganismos patogênicos. Adicionalmente, os microrganismos probióticos competem com os patógenos pela ligação às células epiteliais (Ikram et al., 2018). Segundo Alakomi et al. (2000), os probióticos formam compostos antibacterianos, como bacteriocinas e ácido orgânicos de baixo peso molecular. Sendo assim, muitos estudos (Vivekananda et al., 2010; Suzuki et al., 2012; Vicario et al., 2013; Teughels et al., 2013; Sahah et al., 2013; Tekce et al., 2015; Ince et al., 2015; Laleman et al., 2015; Morales et al., 2016; Invernici et al., 2018; Yuki et al., 2019; Pelekos et al., 2019) vêm investigando os efeitos dos probióticos na gengivite e na periodontite.

3.3.1 Saúde periodontal e gengivite

Mayanagi et al. (2009), no seu estudo duplo-cego randomizado, avaliaram a eficácia do *Lactobacillus salivarius* WB21, administrado via oral (comprimidos com $6,7 \times 10^8$ Unidades Formadoras de colônias - UFC/comp.), por 4 e 8 semanas, sobre o microbioma bucal de pacientes saudáveis, especificamente nas bactérias periodontopatogênicas encontradas no sulco subgingival, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*, e medidas clínicas periodontais. Segundo os autores, houve um efeito supressor na soma numérica da contagem das bactérias periodontopatogênicas na placa subgingival após 4 semanas de terapia probiótica, principalmente para *T. forsythia*. Além disso, o probiótico melhorou as medidas clínicas, principalmente a profundidade de sondagem e o índice de placa.

Iniesta et al. (2012) examinaram o impacto clínico e microbiológico do *L. reuteri* sobre a microbiota subgingival em pacientes saudáveis com gengivite. Os pacientes foram orientados a mastigar uma pastilha por dia no período de 28 dias contendo duas cepas do *L. reuteri*, com 2×10^8 UFC. As avaliações do IP e do IG ocorreram entre a 4ª e 8ª semanas. Houve alteração na microbiota subgingival, associada a redução das bactérias periodontopatogênicas, como *P. gingivalis*, e

diminuição na contagem geral de bactérias salivares, como *P. intermedia*, entretanto não houve alterações significativas nas medidas clínicas avaliados intergrupos comparado aos dados iniciais, 4 e 8 semanas.

Toiviainen et al. (2015) analisaram os efeitos do *L. rhamnosus* GG (LGG) e *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 (BB-12), em pacientes saudáveis, na quantidade de *Streptococcus mutans salivaris*, na quantidade de placa, inflamação gengival e microbiota oral. O grupo teste fez uso de pastilhas a cada 6 horas por 4 semanas, contendo $4,4 \times 10^8$ UFC de LGG e $4,8 \times 10^8$ UFC de BB-12. Houve redução significativa do IP, o que consequentemente reduziu o IG.

Kuru, Laleman, Yalınzoğlu, Kuru e Teughels (2017) aferiram os efeitos do *B. animalis*, na saúde periodontal de pacientes periodontalmente saudáveis. As medidas clínicas analisadas foram perda de inserção, IG e SS. Efetuou-se a coleta do fluido gengival crevicular, para avaliação da IL-1 β . Os participantes testados consumiram iogurte probiótico contendo 110g com $\geq 10^8$ UFC do *B. animalis* subsp. *lactis* DN-173010, por 28 dias. O estudo demonstrou que houve redução nos sinais clínicos e imunológicos da inflamação.

Alanzani et al. (2018) observaram os efeitos do *L. rhamnosus* GG (LGG) e *B. lactis* (BB12) na saúde gengival (IP e IG), e em 4 patógenos periodontais (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*), em meninos de 13 a 15 anos saudáveis. O grupo teste utilizou 2 pastilhas probióticas, a cada 12 horas, por 4 semanas, contendo LGG $4,4 \times 10^8$ UFC e $4,8 \times 10^8$ UFC de BB12. Os autores concluíram que o consumo diário em curto prazo desses probióticos melhorou a saúde gengival dos adolescentes e diminuiu os níveis *A. actinomycetemcomitans* e *F. nucleatum* na saliva e *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans* na placa bacteriana.

Tobita et al. (2018) estudaram os efeitos no meio bucal do *L. crispatus* (KT-11) em pacientes jovens saudáveis. Voluntários fizeram o consumo de comprimidos contendo $0,4 \times 10^{10}$ UFC de KT-11 (colocaram na língua e deixaram dissolver sem mastigar), após as três principais refeições do dia por 4 semanas, enquanto comprimidos placebo foram utilizados como controle. Foi avaliada a condição gengival do paciente (inchaço e vermelhidão) usando uma escala visual analógica, classificando de 0 (melhor condição possível) a 10 (pior condição possível), evidenciação de placa juntamente com o cálculo do total de superfícies coradas, medição da umidade da mucosa oral e bucal e a análise de 6 bactérias periodontopatogênicas (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* e *T. denticola*). Os resultados mostraram uma redução no crescimento de *P. gingivalis*, *F. nucleatum* e *T. denticola* no grupo que fez a administração do KT-11 e não houve alterações significativas entre os grupos em relação a escala visual analógica da condição da vermelhidão e inchaço gengival. Os autores concluíram que o consumo diário do KT-11 pode prevenir a doença periodontal por meio da melhora das condições do meio bucal.

Shimauchi et al. (2018) pesquisaram se o probiótico *L. salivarius* WB21 ($6,7 \times 10^8$, a cada 8 horas, por 8 semanas) poderia alterar as medidas clínicas periodontais e os marcadores inflamatórios salivares em pacientes aparentemente saudáveis sem periodontite severa. Houve melhora nos dois grupos, porém pacientes fumantes do grupo teste obtiveram melhora significativamente maiores no IP e na PS.

A tabela a seguir (Tabela 1) traz um resumo dos tipos de amostra, cepas e resultados dos estudos relacionados à gengivite e à saúde periodontal.

Tabela 1: Probióticos na saúde periodontal e gengivite.

Autor	Amostra	Terapia probiótica	Resultados
Alanzi et al. (2018)	Saúde	<i>L.rhamnosus</i> GG e <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12. 4,4 X 10 ⁸ UFC (LGG) e 4,8 X 10 ⁸ UFC (BB12).2x/dia, 4 semanas	Melhora na saúde gengival e redução dos níveis <i>A. actinomycetemcomitans</i> e <i>F. nucleatum</i> na saliva e <i>P. gingivalis</i> e <i>A. actinomycetemcomitans</i> na placa bacteriana.
Iniesta et al. (2012)	Gengivite	<i>L. reuteri</i> , 2 x 10 ⁸ UFC, 28 dias.	Redução das bactérias periodontopatogênicas, não houve alterações significativas nos parâmetros clínicos.
Kuru et al. (2017)	Saúde	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173010, 10 ⁸ UFC, por 28 dias.	Redução nos sinais clínicos e imunológicos da inflamação.
Mayanagi et al. (2009)	Saúde	<i>L. salivarius</i> WB21, 6,7x10 ⁸ UFC/comp, 4 e 8 semanas.	Redução na contagem de bactérias, PS e IP.
Shimauchi et al. (2018)	Saúde	<i>L. salivarius</i> WB21 2,01 x 10 ⁹ , 3 x/dia, 8 semanas.	Melhora em ambos os grupos, porém maior redução no IP e PS em pacientes fumantes.
Tobita et al. (2018)	Saúde	<i>L.crispatus</i> (KT-11) 0,4 x 10 ¹⁰ UFC, 3 x/dia, 4 semana.	Redução no crescimento de <i>P. gingivalis</i> , <i>F. nucleatum</i> e <i>T. denticola</i> .
Toivainen et al. (2015)	Saúde	<i>L.rhamnosus</i> GG e <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12. 4,4 X 10 ⁸ UFC (LGG) e 4,8 X 10 ⁸ UFC (BB12), 2x/dia, 4 semanas	Redução do IP e IG.

Fonte: Autores.

3.3.2 Periodontite

Vivekananda et al. (2010) estudaram os efeitos do *L. reuteri* sozinho e associado à RAR em pacientes com periodontite crônica (PC). Os voluntários fizeram o uso das pastilhas de *L. reuteri* contendo 1 x 10⁸ UFC das cepas DSM 17938 e ATCC PTA 5289^a cada 12 horas por 21 dias. Foram analisadas as medidas clínicas (IP, IG, índice de sangramento gengival, PS e NIC) e microbiológicas (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *P. intermedia*). Todas as modalidades de tratamento (somente RAR, somente probiótico, e a combinação de RAR + probiótico) obtiveram melhora significativa nas medidas clínicas com a terapia probiótica. Contudo, houve um melhor resultado na redução da PS e NIC quando utilizado a associação da RAR + probiótico. Concluiu-se que o probiótico *L. reuteri* pode ser usado como complemento à RAR nas fases de tratamento e manutenção periodontal devido à inibição da formação da placa bacteriana e efeitos anti-inflamatório e antimicrobiano.

Suzuki et al. (2012) avaliaram os efeitos de gota de óleo contendo *L. salivarius* WB 21 (4 x 10⁸ UFC), na saúde periodontal em paciente com periodontite. Os voluntários utilizaram 5 gotas de óleo 3 vezes ao dia por 15 dias após escovação. As medidas clínicas avaliadas foram a PS e o SS. Todos os participantes apresentaram melhora nas medidas clínicas, entretanto houve uma redução significativa do SS após 15 dias e a quantidade total de bactérias foi consideravelmente reduzida com a terapia probiótica. Os autores concluíram que a administração via oral de *L. salivarius* WB 21 melhorou o SS e interferiu na reprodução de bactérias produtoras de compostos voláteis de enxofre.

Vicario et al. (2013) analisaram os efeitos do *L. reuteri Prodentis* como agente probiótico no tratamento de pacientes saudáveis, com periodontite inicial e moderada. Os indivíduos utilizaram pastilha a cada 24 horas, contendo 2×10^8 UFC do *L. reuteri* das cepas ATCC 55730 e ATCC PTA 5289, durante 30 dias. Foram avaliados a PS, IP e SS. Houve redução significativa em todas as medidas clínicas avaliadas no grupo teste em comparação ao grupo controle após a aplicação do probiótico. Os pesquisadores concluíram que uma intervenção probiótica com *L. reuteri Prodentis* pode ser uma boa ferramenta para a melhora da inflamação e dos sintomas clínicos da periodontite inicial e moderada, principalmente em pacientes não fumantes.

Teughels et al. (2013) estudaram os efeitos microbiológicos e clínicos do *L. reuteri* como um complemento à RAR na terapia da PC. Pacientes com PC, saudáveis, fizeram o uso a cada 12 horas, por 12 semanas de pastilhas contendo *L. reuteri* (1×10^8 UFC com as cepas DSM 17938 e ATCC PTA 5289). Segundo os autores houve redução significativa na PS, principalmente em sítios com $PS \geq 5$ mm, aumento de inserção clínica e redução significativa na quantidade de *P. gingivalis* quando o probiótico foi associado à RAR. Os autores concluíram que, sob determinadas condições, a administração do *L. reuteri*, resultou em melhora clínicas adicionais ao tratamento de RAR, principalmente em bolsas periodontais moderadas e profundas, juntamente com uma redução na classificação de risco de progressão da doença e da necessidade de cirurgia periodontal.

Sahah et al. (2013) estudaram os efeitos do probiótico Inersan® (*L. brevis*, 10^8 UFC por grama) sozinho, combinado com doxiciclina e somente a doxiciclina em voluntários sistemicamente saudáveis com periodontite agressiva (PA) (bolsas ≥ 5 mm e diminuição do nível ósseo radiograficamente visível) sem comorbidades. Os pacientes do grupo probiótico fizeram o uso das pastilhas probióticas a cada 12 horas, o grupo probiótico + doxiciclina usou duas pastilhas probióticas 2 x/dia e um comprimido de antibiótico 1 x/dia e o terceiro grupo que fez o uso exclusivo do antibiótico 1 x/dia, sendo que todos os grupos fizeram o uso das medicações por 14 dias. Observou-se que nos três grupos houve tendência de redução do IP, IG, PS, diminuição do aparato de inserção periodontal, redução na quantidade de *A. actinomycetemcomitans*. Os autores concluíram que embora o antibiótico também tenha demonstrado um efeito benéfico contra a PA, ele pode levar a uma resistência bacteriana e a um distúrbio na microbiota benéfica do organismo, por sua vez os probióticos demonstraram-se uma alternativa ao tratamento, por também reduzir as medidas clínicas e as bactérias patogênicas, não correm o risco de levar a uma resistência bacteriana e melhoram a microbiota benéfica do organismo.

Szkaradkiewicz et al. (2014) pesquisaram os efeitos do *L. reuteri* (10^8 UFC da cepa ATCC PTA 5289) na expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-17) oriundas do fluido crevicular do sulco gengival em pacientes saudáveis com PC. Os voluntários fizeram uso da pastilha probiótica de 12 em 12 horas por duas semanas. Os resultados obtidos mostraram que o grupo que utilizou o probiótico obteve o dobro de redução nos níveis de TNF- α e IL-17, e o triplo de diminuição da IL-1 β . Os autores concluíram que a utilização do probiótico *L. reuteri*, na maioria dos pacientes com PC, induz uma redução das citocinas pró-inflamatórias e uma melhora nas medidas clínicas.

Tekce et al. (2015) estudaram os efeitos clínicos e microbiológicos do *L. reuteri* (1×10^8 UFC) como adjuvante ao tratamento de pacientes com PC (perda óssea horizontal detectada radiograficamente e no mínimo 2 dentes com profundidade de sondagem entre 5-7 mm), com acompanhamento de um ano. Os voluntários fizeram uso das pastilhas probióticas a cada 12 horas por 3 semanas após RAR, e RAR + placebo foi utilizado como controle. Os resultados mostraram que a terapia probiótica teve redução significativa na PS em comparação ao grupo controle, e se manteve estável no período, consequentemente a necessidade de cirurgia periodontal e o risco de progressão da doença periodontal foi reduzido. Decorrido o período de um ano observou-se que os níveis microbiológicos voltaram como eram no início do estudo. Foi concluído que o *L. reuteri* pode ser uma alternativa benéfica para terapia básica da PC.

Ince et al. (2015) avaliaram os efeitos microbiológicos e clínicos do de pastilhas contendo *L. reuteri* como adjuvante ao tratamento de pacientes com PC (mínimo 2 dentes por quadrante com profundidade de sondagem entre 5-7 mm e perda óssea horizontal detectáveis radiograficamente). As pastilhas probióticas foram usadas a cada 12 horas, por 3 semanas após a RAR, e o grupo controle foi submetido apenas a RAR + placebo. Houve redução significativa na PS, ganho do NIC em comparação ao grupo controle. Como conclusão, os pesquisadores afirmaram que a terapia probiótica com o *L. reuteri* traz benefícios adicionais à terapia inicial (RAR) em pacientes com PC.

Laleman et al. (2015) observaram os efeitos das pastilhas probióticas, em voluntários adultos saudáveis com pelo menos três dentes por quadrante com periodontite moderada a severa, contendo *Streptococcus oralis* KJ3, *S. uberis* KJ2 e *S. rattus* JH145 (10^8 UFC). Os pacientes fizeram o uso das pastilhas de 12 em 12 horas por 3 meses após RAR. Os autores verificaram que ambos os grupos apresentaram resultados sem diferença estatística nas mediadas clínicas. Já o grupo que usou a pastilha mostrou menos locais com placas detectáveis ($p < 0,05$). Concluiu-se que não há evidências para a utilização dessa pastilha de probiótico na prática clínica em pacientes adultos com periodontite.

Morales et al. (2016) estudaram os efeitos de um sachê (dissolvido em 150 ml de água) probiótico contendo *L. rhamnosus* SP1 (2×10^7 UFC), a cada 24 horas por 3 meses, como auxiliar ao tratamento não cirúrgico (RAR) da periodontite crônica, em pacientes saudáveis com periodontite não tratada previamente, tendo no mínimo 5 sítios com profundidade de sondagem (PS) ≥ 5 mm e perda do aparato periodontal ≥ 3 mm, 20% dos sítios sondados com sangramento e ampla perda óssea detectada radiograficamente. Os resultados demonstraram melhora significativas nos dois grupos, porém o probiótico associado à RAR obteve uma redução estatisticamente significativa no número de participantes com PS ≥ 6 mm, indicando assim uma redução na necessidade de cirurgia periodontal. Os autores concluíram que a utilização adjuvante do sachê probiótico durante a terapia inicial, resultou em melhorias clínicas semelhantes em comparação a RAR sozinha.

Iwasaki et al. (2016) avaliaram os resultados da administração diária (uma vez por dia, por 12 semanas), de uma cápsula (10 mg) do probiótico *L. plantarum* L-137, em pacientes com PC, com no mínimo um dente com profundidade de sondagem ≥ 4 mm e que tenha completado o tratamento periodontal básico, na terapia periodontal de suporte. Nos dois grupos houve redução do sangramento a sondagem e da profundidade de sondagem devido ao programa de terapia periodontal de suporte, entretanto houve uma redução significativamente maior da PS em dentes com profundidade ≥ 4 mm no grupo teste em comparação ao grupo controle. Os autores determinaram que a utilização desse probiótico durante a terapia periodontal de suporte pode levar a uma redução adicional na profundidade de sondagem.

Morales et al. (2017) mensuraram os efeitos clínicos e microbiológicos do probiótico *L. rhamnosus* SP1 e o antibiótico Azitromicina, como auxiliar no tratamento não cirúrgico da PC em pacientes saudáveis. Os participantes foram alocados em 3 grupos, grupo controle, probiótico e antibiótico. *L. rhamnosus* SP1 (sachê contendo 2×10^7 UFC) foi administrado a cada 24 horas por 3 meses e azitromicina 500 mg a cada 24 horas por 5 dias. Foi realizado RAR nos grupos desse estudo. A terapia probiótica e antibiótica trouxeram uma melhora clínica periodontal semelhante em comparação ao grupo que realizou somente a RAR. Em relação aos parâmetros microbiológicos, o grupo probiótico apresentou redução na microbiota cultivável, mas sem diferenças relevantes entre os grupos. Averiguou-se que a terapia probiótica e a azitromicina tem efeitos semelhantes quando realizado somente a RAR.

Invernici et al. (2018) em seu ensaio clínico randomizado controlado por placebo avaliou os efeitos de pastilhas probióticas (10 mg) contendo 10^9 UFC do *B. animalis subsp. lactis* (B. lactis) HN019 como auxiliar no tratamento não cirúrgico de pacientes saudáveis, com PC generalizada. Os voluntários deveriam ter 30% dos sítios com PS ≥ 4 mm, perda do aparato periodontal ≥ 4 mm, SS e no mínimo 5 dentes com PS ≥ 4 mm. As pastilhas foram administradas de 12 em 12 horas por 30 dias. Todos os participantes foram submetidos a RAR. O grupo que recebeu o probiótico apresentou diminuição na PS, ganho clínico de inserção, redução na progressão do risco da doença periodontal, redução dos patógenos periodontais e

menores níveis de citocinas pró-inflamatórias. Constatou-se que a terapia probiótica com *B. lactis* traz benefícios adicionais ao tratamento não cirúrgico da PC.

Ikram et al. (2019) compararam e avaliaram os efeitos clínicos entre o probiótico *L. reuteri* em pó com 1,2 bilhões de UFC/g e o antibiótico amoxicilina (500 mg) e metronidazol (400 mg) como auxiliares ao tratamento não cirúrgico (RAR) da PC generalizada em pacientes saudáveis. Os participantes deveriam ter PS ≥ 4 mm e ser diagnosticado clinicamente com PC generalizada. Todos os voluntários foram submetidos a RAR. O antibiótico foi prescrito ao grupo RAR + antibiótico (Grupo A) de 8 em 8 horas por sete dias. O grupo RAR + probiótico (grupo B) foi instruído a dissolver o conteúdo do sachê em água, e aplicar com ajuda de uma escova na margem gengival por 5 minutos, duas vezes ao dia. A análise estatística revelou que houve melhora clínica periodontal nos dois grupos, entretanto sem diferenças significantes entre os grupos. Averiguou-se que os adjuvantes trouxeram melhora nos parâmetros periodontais, indicando que ambos os agentes terapêuticos possuem eficácia semelhante na resolução da inflamação e na melhoria dos resultados periodontais.

Yuki et al. (2019) mensuraram os efeitos do consumo de iogurte com *L. rhamnosus* L8020 (2×10^7 células/g) na doença periodontal, em pacientes com deficiência intelectual. Todos os participantes consumiram iogurte (80 g) uma vez ao dia por 90 dias. As medidas clínicas avaliadas foram índice marginal papilar (IMP) (avalia o grau de inflamação na margem e papila gengival anterior), IG e PS. A média da PS dos grupos foi < 6 mm. Houve redução estatisticamente significativa do IMP e a redução na PS tendeu a ser maior no grupo em que foi utilizado probiótico. Determinou-se então que o consumo do L8020 pode diminuir o risco da doença periodontal em pacientes com deficiência intelectual.

Pelekos et al. (2019) estudaram a eficácia clínica do probiótico *L. reuteri* como auxiliar no tratamento não cirúrgico da periodontite. Os voluntários foram diagnosticados com PC, com no mínimo dois dentes não adjacentes com PS ≥ 5 mm, diminuição do nível ósseo detectável radiograficamente, e em bom estado de saúde. Todos os pacientes passaram pelo tratamento periodontal básico, e o grupo teste fez uso das pastilhas probióticas de *L. reuteri* DSM 17938 e ATCC PTA 5289 (10^8 UFC para cada cepa) a cada 12 horas por 28 dias. Houve diferença intragrupo na redução do aparato periodontal de suporte e PS, porém ao comparar os dois grupos não houve diferença estatística significante. Os autores concluíram que a utilização do probiótico não mostrou qualquer eficácia clínica adicional quando comparado a terapia periodontal sem a aplicação do adjuvante.

A tabela a seguir (Tabela 2) traz um resumo dos tipos de amostras, cepas e resultados dos estudos relacionados a periodontite.

Tabela 2: Probióticos na periodontite.

Autor	Amostra	Terapia probiótica	Terapia adjuvante	Resultados
Ikram et al. (2019)	PC generalizada	<i>L. reuteri</i> , 1,2 bilhões de UFC/g, 2 x/dia, 3 meses.	RAR	Melhora clínica periodontal em ambos os grupos sem diferença estatística.
Ince et al. (2015)	PC	<i>L. reuteri</i> , 2 x/dia, 3 semanas.	RAR	Redução na PS e ganho de inserção clínica.
Invernici et al. (2018)	PC generalizada	<i>B. animalis subsp. lactis</i> HN019, 10^9 UFC, 2 x/dia, 30 dias.	RAR	Diminuição na PS, ganho de inserção clínica, redução no risco de progressão da doença periodontal e patógenos periodontais, níveis menores de citocinas pró-inflamatórias

Iwasaki et al. (2016)	PC		<i>L. plantarum</i> L-137, 1 x/dia, 12 semanas.	RAR	Redução significativa na PS em dentes com bolsa ≥ 4 mm.
Laleman et al. (2015)	Periodontie moderada a severa		<i>S. oralis</i> KJ3, <i>S. uberis</i> KJ2 e <i>S. rattus</i> JH145, 10^8 UFC, 2 x/dia, 12 semanas.	RAR	Não houve diferença estatística entre os grupos nos parâmetros clínicos.
Morales et al. (2016)	PC		<i>L. rhamnosus</i> SP1, 2 x 10^7 UFC, 1x/dia, 3 meses.	RAR	Melhora em ambos os grupos, porém grupo teste com maior redução na de participantes com PS ≥ 5 mm e diminuição na necessidade de cirurgia periodontal.
Morales et al. (2017)	PC		<i>L. rhamnosus</i> SP1, 2 X 10^7 UFC), 1 x/dia, 3 meses	RAR	Melhora periodontal em todos os grupos. Não houve diferença estatística na microbiota cultivável entre os grupos.
Pelekos et al. (2019)	PC		<i>L. reuteri</i> , 10^8 UFC, cepas DSM 17938 e ATCC PTA 5289, 2 x/dia, 28 dia.	RAR	Houve diferença intragrupo na redução da perda de inserção clínica e PS, porém não houve diferença estatística ao comparar os dois grupos
Sahah et al. (2013)	PA		<i>L. brevis</i> , 10^8 UFC, 2 x/dia, 14 dias.	RAR	Todos os grupos obtiveram melhora nos parâmetros clínicos avaliado.
Suzuki et al. (2012)	Periodontite		<i>L. salivarius</i> WB 21, 4 x 10^8 UFC, 5 gotas, 3 x/dia, 15 dias.	Não	Melhora em ambos os grupos, porém maior redução no SS e quantidade totais de bactérias no grupo teste.
Szkaradkiewicz et al. (2014)	PC		<i>L. reuteri</i> , 10^8 UFC, cepa ATCC PTA 5289, 2 x/dia, 2 semanas.	RAR	Redução nos níveis de citocinas pró-inflamatórias.
Tekce et al. (2015)	PC		<i>L. reuteri</i> , 1 x 10^8 UFC, 2 x/dia, 3 semanas	RAR	Redução da PS, necessidade de cirurgia periodontal e risco de progressão da doença periodontal.
Teughels et al. (2013)	PC		<i>L. reuteri</i> , 1 x 10^8 UFC, cepas DSM 17938 e ATCC PTA 5289, 2 x/dia, 12 semanas.	RAR	Diminuição PS significativa em bolsas profundas (≥ 5 mm), ganho de inserção clínica e redução de <i>P. gingivalis</i>
Vicario et al. (2013)	Periodontite inicial e moderada.		<i>L. reuteri</i> , 2 x 10^8 UFC, cepas ATCC 55730 e ATCC PTA 5289, 1x/dia, 30 dias.	Não	Redução de todos os parâmetros clínicos avaliados.
Vivekananda et al. (2010)	PC		<i>L. reuteri</i> , 1x 10^8 UFC cepas DSM 17938 e ATCC PTA 5289, 2 x/dia, 21 dias.	RAR	Melhora em todos os grupos, porém maior redução na PS e NIC no grupo RAR + probiótico.
Yuki et al. (2019)	Saúde		<i>L. rhamnosus</i> L8020, 2	RAR	Redução estatisticamente

x 10⁷ células/g, 1 x/dia,
90 dias.

significativa do IMP e a PS tendeu a
ser maior no grupo teste.

Fonte: Autores.

4. Discussão

Na última década, houve um aumento das pesquisas sobre os probióticos devido ao seu potencial efeito benéfico na saúde periodontal, por meio da formação de compostos antibacterianos, atuando como “competidores” das bactérias periodontopatogênicas pelas ligações das células epiteliais excluindo os microrganismos patogênicos, além de alterar a resposta do hospedeiro, reduzindo citocinas pró-inflamatórias (Alakomi et al., 2000; Szkaradkiewicz et al., 2014; Ikram et al., 2018; Meurman et al., 2018).

Sobre a saúde gengival os probióticos utilizados nos estudos incluídos nesta revisão foram *L. salivarius* WB21, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* GG, *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12, *B. animalis* subsp. *lactis* e *L. crispatus*, mostrando redução no IP e PS, melhora na saúde gengival e redução nos níveis de *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* e *T. denticola*. Na saliva e *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans* no biofilme.

Na periodontite, os probióticos estudados foram *L. reuteri* cepas DSM 17938, ATCC PTA 5289 e ATCC 55730, *L. salivarius* WB21, *L. brevis*, *S. oralis* KJ3, *S. uberis* KJ2 e *S. rattus* JH145, *L. rhamnosus* SP1, *L. plantarum* L-137 e *B. animalis* subsp. *lactis* HN019 (Ikram et al., 2019; Ince et al., 2015; Invernici et al., 2018; Iwasaki et al., 2016; Laleman et al., 2015; Morales et al., 2016; Morales et al., 2017; Pelekos et al., 2019; Sahah et al., 2013; Suzuki et al., 2012; Szkaradkiewicz et al., 2014; Tekce et al., 2015; Teughels et al., 2013; Vicario et al., 2013; Vivekananda et al., 2010; Yuki et al., 2019).

Vivekananda et al. (2010), Vicario et al. (2013), Teughels et al. (2013), Szkaradkiewicz et al. (2014), Tekce et al. (2015), Ince et al. (2015), Ikram et al. (2019) e Pelekos et al. (2019) estudaram o *L. reuteri* (entre 10⁸ a 2 x 10⁸ UFC) como adjuvantes do tratamento periodontal, com exceção de Vicario et al. (2013) que não realizaram RAR prévia, todos os autores relataram maior redução na profundidade de sondagem, ganho de inserção clínica e redução das citocinas pró-inflamatórias no grupo que recebeu a terapia probiótica, enquanto que Ikram et al. (2019) e Pelekos et al. (2019) que relataram que todos os grupos obtiveram melhora nas medidas clínicas sem diferença estatística significativas entre o grupo teste e controle. Adicionalmente, a diminuição de citocinas pró-inflamatórias foi observada no estudo de Szkaradkiewicz et al. (2014).

Considerando o probiótico *L. rhamnosus*, foi observada redução na profundidade de sondagem (Morales et al., 2016 e Yuki et al., 2019) e, adicionalmente, Morales et al. (2016) relataram redução na necessidade de cirurgia periodontal. Todavia, em outro estudo avaliando o probiótico *L. rhamnosus* SP1, Morales et al. (2017) observaram melhora nas medidas clínicas dos dois os grupos, sem diferença estatística na microbiota cultivável entre os grupos.

Suzuki et al. (2012) avaliaram o probiótico *L. salivarius* WB 21 4 x 10⁸ UFC, relatando melhora nos parâmetros avaliados, porém o grupo teste obteve maior redução no número de bactérias periodontopatogênicas em comparação com o grupo placebo. Tendo em consideração os probióticos *S. oralis* KJ3, *S. uberis* KJ2 e *S. rattus* JH145, não houve diferença estatística entre os grupos teste e controle (Laleman et al., 2015). A aplicação do probiótico *L. plantarum* L-137 trouxe redução da PS em bolsas com PS ≥ 4 mm (Iwasaki et al., 2016). Invernici et al. (2018) observaram diminuição na PS, ganho de inserção clínica, redução no risco de progressão da doença periodontal, contagem reduzida dos patógenos periodontais e níveis menores de citocinas pró-inflamatórias ao usarem o probiótico *B. animalis* subsp. *lactis* HN019 em seu estudo.

A eficácia dos probióticos, quando comparados a antibióticos, como auxiliar no tratamento da doença periodontal foi avaliada nos estudos de Saha et al. (2013) e Ikram et al. (2019), usando doxiciclina e amoxicilina, respectivamente. Ambos os autores obtiveram melhora das medidas clínicas periodontais e redução na quantidade de bactérias periodontopatogênicas similar entre os grupos probiótico e antibiótico. Esses resultados sugerem que os probióticos podem ser uma alternativa viável

como adjuvante no tratamento da doença periodontal, já que levam a resultados similares aos antibióticos, sendo que os antibióticos podem desregular a microbiota do hospedeiro, fornecendo “resistência” natural à colonização patogênica, que pode levar ao surgimento de microrganismos resistentes a esses medicamentos, aumentando assim a suscetibilidade a outras infecções bacterianas.

5. Conclusão

Os probióticos têm demonstrado bons resultados quando usados na prevenção e como auxiliares na terapia da doença periodontal, associado à RAR, podendo ser um promissor substituto aos antibióticos, que são comumente utilizados.

As principais limitações da terapia probiótica podem estar relacionadas à cepa utilizada, tempo de uso e o método de administração, sendo necessários mais estudos para que protocolos clínicos de utilização sejam estabelecidos.

Referências

- Akram, Z., Vohra, F., & Javed, F. (2017). Efficacy of statin delivery as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9 (2), 1-12.
- Alakomi, H-L., Skytta, E., Saarela, M., Mattila-Sandholm, T., Latva-Kala, K. & Helander I. M (2000). Lactic Acid Permeabilizes Gram-Negative Bacteria by Disrupting the Outer Membrane. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(5), 2001-2005.
- Alanzani, A., Honkala, S., Honkala, E., Vargheses, A., Tolvanen, M. & Söderling, E. (2018). Effect Of Lactobacillus Rhamnosus And Bifidobacterium Lactis On Gingival Health, Dental Plaque, And Periodontopathogens In Adolescents: A Randomised Placebo-Controlled Clinical Trial. *Beneficial Microbes*, 9(4), 593-602.
- Carranza, F.A., Takei, H. H., Klokkevold, P. R. & Newman, M. G (2012). Carranza Periodontia Clínica (11a ed.). Elsevier.
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M. & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of clinical periodontology*, 45 (20), 1–8.
- Chapple, I., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., Shapira, L., & Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology*, 45(20), 68–77.
- Donos, N., Calciolari, E., Brusselaers, N., Goldoni, M., Bostanci, N., & Belibasakis, G. N. (2020). The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *Journal of clinical periodontology*, 47 (22), 199–238.
- Graziani, F., Karapetsa, D., Alonso, B., & Herrera, D. (2017). Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease?. *Periodontology 2000*, 75(1), 152-188.
- Harini, P. M. & Anegundi, R. T (2010). Efficacy of a probiotic and chlorhexidine mouth rinses: a short-term clinical study. *Journal Of Indian Society Of Pedodontics And Preventive Dentistry*, 28 (3), 179-182.
- Hotel, A. C., & Cordoba, A (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*, 5 (1), 1-10.
- Ikram, S., Hassan, N. Raffat, M. A. Mirza, S. & Akram, Z. (2018). Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 9(3), 1-9.
- Ikram, S., Hassan, N., Baig, S. Borges, K. J. J. Raffat, M. A. & Akram, Z. (2018). Effect of local probiotic (Lactobacillus reuteri) vs systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 10(2), 1-5.
- İnce, G., Gürsoy, H., İpçi, Ş. D., Cakar, G., Emekli-Alturfan, E., & Yılmaz, S. (2015). Clinical and biochemical evaluation of lozenges containing Lactobacillus reuteri as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, 86(6), 746-754.
- Invernici, M. M., Salvador, S. L., Silva, P. H., Soares, M. S., Casarin, R., Palioto, D. B., Souza, S. L.S., Junior, M. T., Junior, A. B. N., Furlaneto, F, A. C. & Messoria, M. R. (2018). Effects of Bifidobacterium probiotic on the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 45(10), 1198-1210.
- Iwasaki, K., Maeda, K., Hidaka, K., Nemoto, K., Hirose, Y., & Deguchi, S. (2016). Daily intake of heat-killed Lactobacillus plantarum L-137 decreases the probing depth in patients undergoing supportive periodontal therapy. *Oral Health Prev Dent*, 14(3), 207-14.
- Kim, J. W., Jung, B. H., Lee, J. H., Yoo, K. Y., Lee, H., Kang, M. S., & Lee, J. K. (2020). Effect of Weissella cibaria on the reduction of periodontal tissue destruction in mice. *Journal of Periodontology*.
- Kligler, B., & Cohrssen, A. (2008). Probiotics. *American family physician*, 78(9), 1073-1078.

- Kuru, B. E., Laleman, I., Yalınzoğlu, T., Kuru, L., & Teughels, W. (2017). The influence of a Bifidobacterium animalis probiotic on gingival health: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology*, 88(11), 1115-1123.
- Laleman, I., Yilmaz, E., Ozcelik, O., Haytac, C., Pauwels, M., Herrero, E. R., Slomka, V., Quirynen, M., Alkaia, B., & Teughels, W. (2015). The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *Journal of clinical periodontology*, 42(11), 1032-1041.
- Mahasneh, S. A., & Mahasneh, A. M. (2017). Probiotics: a promising role in dental health. *Dentistry journal*, 5(4), 26.
- Mayanagi, G., Kimura, M., Nakaya, S., Hirata, H., Sakamoto, M., Benno, Y., & Shimauchi, H. (2009). Probiotic effects of orally administered Lactobacillus salivarius WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology*, 36(6), 506-513.
- Metchnikoff, E. (1907). Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. *The prolongation of life: Optimistic studies*. W. Heinemann, London, 161-183.
- Messori, M. R., Oliveira, L. F., Foureaux, R. C., Taba Jr, M., Zangerônimo, M. G., Furlaneto, F. A., & Pereira, L. J. (2013). Probiotic therapy reduces periodontal tissue destruction and improves the intestinal morphology in rats with ligature-induced periodontitis. *Journal of periodontology*, 84(12), 1818-1826.
- Meurman, J. H., & Stamatova, I. V. (2018). Probiotics: evidence of oral health implications. *Folia medica*, 60(1), 21-29.
- Morales, A., Carvajal, P., Silva, N., Hernandez, M., Godoy, C., Rodriguez, G., Cabello, R., Garcia-sesnich, J., Hoare, A. & Gamonal, J. (2016). Clinical effects of Lactobacillus rhamnosus in non-surgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 1-year follow-up. *Journal of periodontology*, 87(8), 944-952.
- Morales, A., Gandolfo, A., Bravo, J., Carvajal, P., Silva, N., Godoy, C., Garcia-sesnich, J. Hoare, A. Diaz, P & Gamonal, J. (2017). Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 9-month follow-up. *Journal of Applied Oral Science*, 26.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F.; Garcia, R., Giannobile, W.V.; Graziani, F., Greenwell, H., Herra, D., Kao, R. T., Kerschull, M., Kiane, D. F., Kirkwood, L. K., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., Loos, B.G, Machtei, E., Meng, H., Mombelli, A., Needleman, I., Offenbacher, S., Seymour, G. J., Teles, R., & Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, 173-182.
- Pelekos, G., Ho, S. N., Acharya, A., Leung, W. K., & McGrath, C. (2019). A double-blind, parallel-arm, placebo-controlled and randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as an adjunct in periodontal care. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(12), 1217-1227.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1. Acesso em: 04 jan.
- Schlagenhauf, U., Rehder, J., Gelbrich, G., & Jockel-Schneider, Y. (2020). Consumption of Lactobacillus reuteri-containing lozenges improves periodontal health in navy sailors at sea: A randomized controlled trial. *Journal of Periodontology*. 91 (10), 1328-1338.
- Shah, M. P., Gujjari, S. K., & Chandrasekhar, V. S. (2013). Evaluation of the effect of probiotic (Inersan®) alone, combination of probiotic with doxycycline and doxycycline alone on aggressive periodontitis—a clinical and microbiological study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(3), 595.
- Shimauchi, H., Mayanagi, G., Nakaya, S., Minamibuchi, M., Ito, Y., Yamaki, K., & Hirata, H. (2008). Improvement of periodontal condition by probiotics with Lactobacillus salivarius WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology*, 35(10), 897-905.
- Suzuki, N., Tanabe, K., Takeshita, T., Yoneda, M., Iwamoto, T., Oshiro, S., Ymashita, Y. & Hirofujii, T. (2012). Effects of oil drops containing Lactobacillus salivarius WB21 on periodontal health and oral microbiota producing volatile sulfur compounds. *Journal of breath research*, 6(1), 1-8.
- Szkaradkiewicz, A. K., Stopa, J., & Karpiński, T. M. (2014). Effect of oral administration involving a probiotic strain of Lactobacillus reuteri on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 62(6), 495-500.
- Tekce, M., Ince, G., Gursoy, H., Dirikan Ipci, S., Cakar, G., Kadir, T., & Yılmaz, S. (2015). Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(4), 363-372.
- Teughels, W., Van Essche, M., Sliepen, I., & Quirynen, M. (2008). Probiotics and oral healthcare. *Periodontology 2000*, 48(1), 111-147.
- Teughels, W., Durukan, A., Ozcelik, O., Pauwels, M., Quirynen, M., & Haytac, M. C. (2013). Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology*, 40(11), 1025-1035.
- Tissier, H. (1907). *Traitement des infections intestinales par la méthode de transformation de la flore bactérienne de l'intestin*. 60, 359-361.
- Tobita, K., Watanabe, I., Tomokiyo, M., & Saito, M. (2018). Effects of heat-treated Lactobacillus crispatus KT-11 strain consumption on improvement of oral cavity environment: a randomised double-blind clinical trial. *Beneficial Microbes*, 9(4), 585-592.
- Toiviainen, A., Jalasvuori, H., Lahti, E., Gursoy, U., Salminen, S., Fontana, M., Flannagan, S., Eckert, G., Kokaras, A., Paster, B. & Söderling, E. (2015). Impact of orally administered lozenges with Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. *Clinical oral investigations*, 19(1), 77-83.
- Vicario, M., Santos, A., Violant, D., Nart, J., & Giner, L. (2013). Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic Lactobacillus reuteri Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3-4), 813-819.

Vivekananda, M. R., Vandana, K. L., & Bhat, K. G. (2010). Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *Journal of Oral Microbiology*, 2(1)

Vohra, F., Bukhari, I. A., Sheikh, S. A., Albaijan, R., Naseem, M., & Hussain, M. (2020). Effectiveness of scaling and root planing with and without adjunct probiotic therapy in the treatment of chronic periodontitis among shamma users and non-users: A randomized controlled trial. *Journal of Periodontology*, 91(9), 1177-1185.

Yuki, O. D. A., Furutani, C., Mizota, Y., Wakita, A., Mimura, S., Kihara, T., Ohara, M., Okada, Y., Okada, M & Nikawa, H. (2019). Effect of bovine milk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* L8020 on periodontal disease in individuals with intellectual disability: a randomized clinical trial. *Journal of Applied Oral Science*, 27, 1-9.