

Probióticos associados ao tratamento das doenças periodontais: revisão de literatura

Probiotics associated with the treatment of periodontal diseases: literature review

Matheus Völz Cardoso*
Mariana Schutzer Ragghianti Zangrando**
Adriana Campos Passanezi Sant'ana***
Maria Lúcia Rubo de Rezende****
Sebastião Luiz Aguiar Greghi*****
Carla Andreotti Damante*****

Resumo

Objetivo: revisar a literatura sobre o tratamento das doenças periodontais associado a probióticos, identificando as funcionalidades e os principais agentes microbianos empregados. Material e método: foi realizada busca nas bases de dados eletrônicas PubMed e Science Direct, empregando os termos de busca *probiotics* e *periodontal diseases*. Como critérios de inclusão, foram selecionadas pesquisas clínicas originais e ensaios clínicos publicados em português ou inglês. Resultados: após pesquisa e minuciosa revisão por título e resumo de cada estudo, 40 ensaios clínicos randomizados foram selecionados para avaliação dos desfechos observados. Todos os estudos empregaram probióticos associados a raspagem, alisamento e polimento coronorradicular. A cepa bacteriana mais utilizada é o *Lactobacillus reuteri*. Foi demonstrado que os probióticos conferem potencial auxílio ao tratamento das lesões periodontais. Embora os parâmetros avaliados nem sempre sejam beneficiados pelo tratamento, o uso dos microrganismos benéficos reduziu a necessidade de intervenção cirúrgica principalmente em pacientes com bolsas profundas. Considerações finais: A utilização dos probióticos se mostra segura e traz pequenos ganhos auxiliares no tratamento das doenças que acometem o periodonto. Desenhos de estudos com rigor metodológico e amostras representativas são encorajados visando analisar e testar os benefícios desses agentes.

Palavras-chave: Doenças periodontais. *Lactobacillus*. Probióticos.

Introdução

Os probióticos são definidos como bactérias que promovem benefícios, portanto necessitam promover efeitos fisiológicos, ser seguros para o uso, estáveis ao ácido gástrico e à bile, além de aderir à mucosa intestinal¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define probióticos como microrganismos vivos que, administrados em quantidades adequadas, são capazes de promover benefícios ao hospedeiro a partir da supressão de patógenos endógenos e exógenos, beneficiando a resposta imune².

Existem inúmeras células bacterianas que habitam o organismo dos seres humanos. Estudos recentes buscam o mapeamento desse microbioma, para, de forma unificada e específica, centrar ações terapêuticas cada vez mais na especificidade das lesões e doenças, evitando resistência microbiana, sobretratamentos, superdoses medicamentosas e utilização de medicamentos pouco ativos ou inativos para dada patologia³. Os probióticos estão no centro dessas descobertas, sendo os principais vetores para promoção de ação nos diferentes microrganismos endógenos humanos, visando ao desenvolvimento do processo de saúde no hospedeiro^{4,5}. Esses agentes, que podem estar presentes em alimentos e também em alguns produtos específicos, têm sido utilizados em benefício da saúde e, em alguns casos, no tratamento adjuvante de algumas doenças. As

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v23i1.7962>

* Doutorando em Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (USP), Bauru, São Paulo, Brasil.

** Professora assistente de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, USP, Bauru, São Paulo, Brasil.

*** Professora associada de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, USP, Bauru, São Paulo, Brasil.

**** Professora associada de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, USP, Bauru, São Paulo, Brasil.

***** Professor titular de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, USP, Bauru, São Paulo, Brasil.

***** Professora associada de Periodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, USP, Bauru, São Paulo, Brasil.

principais cepas utilizadas são dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. O histórico de utilização bem como sua regulamentação e seus ganhos sistêmicos encorajaram o uso dessa terapia para diversas doenças associadas ou causadas por bactérias⁶.

Entre as patologias para as quais podem ser utilizados probióticos como terapêutica associada, está a doença periodontal, que acomete o tecido de suporte dental, como osso alveolar e ligamento periodontal, e possui uma carga periodontopatogênica considerável, com bactérias que liberam substratos bastante lesivos, de difícil estabilização se não houver tratamento. Esses agentes têm sido utilizados atualmente com o objetivo de melhorar o cenário da doença⁷. Além disso, probióticos também são empregados para tratamento da cárie, promovendo a inibição do biofilme oral, possivelmente por alterar a colonização bacteriana e reduzir a cascata de reações nocivas dos eventos inflamatórios⁸, e para casos de halitose, promovendo a redução dos compostos sulfúricos do hálito volatilizado⁹.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura buscando o estágio atual conquistado pela utilização dos probióticos clinicamente associados ao tratamento e à prevenção da periodontite.

Material e métodos

Identificação e seleção de estudos relevantes

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas Public Medline (PubMed) e Science Direct. Realizou-se a pesquisa empregando os termos de busca *probiotics* (MeSH Terms) e *periodontal diseases* (MeSH Terms). Apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos, com os desfechos periodontais avaliados por meio de índices de placa, gengival, sangramento, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção dental e peri-implantar. Os artigos deveriam ser publicados em português ou inglês, sem limite de data de publicação. Foram excluídos os manuscritos em outros idiomas, que não estivessem disponíveis em texto completo e que não fossem relevantes ou condizentes com a temática proposta.

Resultados

Características dos estudos

Os estudos encontrados foram ensaios clínicos randomizados, paralelos, controlados, que, em sua maioria, testaram agentes probióticos contra agentes placebo, probióticos inativos ou substâncias que comprovadamente não promovem efeitos. Foram encontrados 40 ensaios clínicos randomizados (pla-

ca e gengivite: 13; periodontite: 20; periodontite agressiva: 2; mucosite: 3; e peri-implantite: 2), sendo que três eram cruzados, geralmente divididos em fases, em que há o período ativo, com consumo de probióticos, e o controlado por placebo, com intervalos entre as fases, os mesmos indivíduos participam dos eventos teste e controle. Poucos detalhes são dados em termos dos placebos empregados nas metodologias.

Probióticos associados ao tratamento das doenças periodontais

Placa e gengivite

Com o propósito de avaliar a redução dos índices de placa em 216 crianças em idade escolar, em uma parcela dessa amostra, foi testada uma coalhada à base de lactobacilos, por 30 dias, a outra metade da amostra não consumiu o produto testado. Foi observada uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,01$) no índice de placa para o grupo teste, porém não houve melhora na saúde gengival¹⁰. Assim, um possível desdobramento é empregar essas substâncias por maiores períodos de tempo, já que foi demonstrado que, a partir de um veículo proveniente da dieta, agentes probióticos podem reduzir o índice de placa.

Outro estudo avaliou a redução do nível de biofilme e testou iogurte contendo *Bifidobacterium animalis* subespécie *lactis* DN-173010, por duas semanas. Esse estudo cruzado avaliou, em 26 voluntários, os efeitos desse agente, comparando-o com um iogurte placebo. Não houve diferença entre os agentes, ambos promoveram redução semelhante em todos os parâmetros clínicos avaliados e também na contagem de microrganismos cultiváveis recolhidos de amostras salivares após a ingestão dos produtos ($p > 0,05$)¹¹. No caso do índice de placa, os lactobacilos como probióticos associados a veículos alimentares podem ser mais eficazes.

Para avaliar a redução de placa, foi testado um dentifrício à base de xilitol associado ao probiótico *Lactobacillus paracasei*, empregando a técnica modificada de Bass, escovando duas vezes ao dia, por seis semanas. Logo após esse período, o produto contendo probióticos desempenhou melhores resultados na redução de placa e gengivite, comparando um dentifrício à base de fluoreto (n: 16/48) e outro apenas à base de xilitol, sem probiótico (n: 16/48)¹². Já, em pacientes com gengivite, foram testados tabletes contendo extratos de *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis* e *Pediococcus acidilactici*, todos na concentração de 1×10^8 unidades formadoras de colônias (UFC), com um consumo de dois ao dia (teste, n: 29; placebo, n: 30), durante seis semanas. Após esse período, não houve alteração significativa no índice gengival, porém, em amostras subgengivais do grupo teste, houve redução no índice de *Tannerella forsythia* ($p < 0,008$), demonstrando uma possível in-

teração entre os agentes testados e a modificação da colonização bacteriana subgingival¹³.

Avaliando gengivite e o consumo de iogurte à base de probióticos (*Bifidobacterium animalis* subespécie *lactis*) (n: 26) e placebo (n: 25), com o consumo durante 28 dias, após todos os pacientes foram encorajados à remissão completa de higiene por cinco dias. Então, foram avaliados parâmetros clínicos e amostras do fluido gengival no período inicial, após 28 dias e após 33 dias). Posteriormente ao período de acúmulo de placa, todos os parâmetros mensurados foram significativamente melhores para o grupo probiótico (p<0,001) (índice de placa e gengival, sangramento a sondagem, volume do fluido do sulco e nível de IL-1 β). Com isso, pode-se observar o efeito preventivo promovido por esses agentes auxiliando na redução do acúmulo de placa e as repercussões da inflamação gengival, mesmo em cenário desafiador, com inadequada higienização¹⁴.

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo II controlado e gengivite, foram empregadas duas cepas de *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938 e ATCC PTA 5289). Após 30 dias, os índices de placa e de sangramento a sondagem foram estatisticamente significantes (p<0,05) para o grupo teste (n: 40/80), considerando os efeitos dos probióticos efetivos para a amostra pesquisada¹⁵. Da mesma forma, os comprimidos foram testados em pacientes no terceiro trimestre de gravidez e com o diagnóstico de gengivite, que consumiram as pastilhas dos mesmos agentes com 10⁸ UFC, durante sete semanas. As pacientes do grupo teste (n: 24/45) tiveram redução significativa nos índices gengival e de placa (p<0,0001), se comparadas às do placebo. Assim, concluiu-se que esses agentes podem ser úteis no controle da gengivite durante a gravidez¹⁶.

Em outro estudo, com tabletes de *Lactobacillus reuteri*, realizado durante oito semanas e envolvendo 40 pacientes com gengivite (teste, n: 20; placebo, n: 20), não foram observadas alterações nos parâmetros clínicos avaliados. Já, nas amostras coletadas da saliva, após quatro semanas, houve diminuição na quantidade total de bactérias anaeróbicas (p: 0,021) e na contagem de *Prevotella intermedia* (p: 0,030), para o grupo teste. O mesmo aconteceu nas amostras subgingivais, em que houve redução significativa na contagem de *Porphyromonas gingivalis* (p: 0,008). Por meio da análise por PCR, foi observado que o *L. reuteri* ATCC PTA 5289 foi detectado mais frequentemente que o *L. reuteri* DSM 17938¹⁷.

Em 59 pacientes, que foram divididos em 3 grupos – placebo e duas formulações de *Lactobacillus reuteri* LR 1 e LR 2 (2x10⁸ UFC) –, os agentes foram testados em um estudo de 14 dias. Os parâmetros clínicos demonstraram que, para o índice gengival, o grupo LR 1 teve melhor desempenho que o placebo (p<0,0001). No índice de placa, ambos os agentes testados reduziram significativamente a quantidade de biofilme no período avaliado. Já, na

análise salivar, foi observado que 65% dos pacientes que consumiram o produto LR 1 tinham colônias de *Lactobacillus reuteri* na saliva; nos indivíduos que consumiram o LR 2, 95% possuíam colônias na amostra salivar¹⁸. Isso demonstra que *Lactobacillus reuteri* pode ser efetivo na redução de placa e gengivite – moderada e severa.

Também foram testadas gomas de mascar com outra cepa de *L. reuteri* (ATCC 55730 e ATCC PTA 5289 1x10⁸ UFC) em 42 pacientes com gengivite. Os agentes foram empregados durante 2 semanas por 10 minutos. Após o período de mastigação da goma, o sangramento aumentou e houve redução dos níveis de fluido do sulco gengival. Os níveis de TNF- α e IL-8 reduziram significativamente, se comparados com o *baseline*, a primeira e a segunda semanas, para o grupo teste (p<0,05). Porém, os níveis de IL-1 β , IL-6 e IL-10 não foram afetados em nenhum dos grupos após as duas semanas de acompanhamento do estudo¹⁹. Outro estudo cruzado, empregando exatamente os mesmos agentes em situação de gengivite experimental em 18 pacientes, promoveu o uso de 2 tabletes ao dia por 3 semanas, mas o uso contínuo desses probióticos não interferiu significativamente em acúmulo de placa, mediadores da inflamação e composição do biofilme, com análise por amostras bacterianas e hibridização de DNA²⁰. A diferença desses resultados pode ser porque, no último estudo, os tabletes não foram mastigados, apenas dissolvidos na cavidade oral. Essa diferença de ativação e interação probiótico e sítio infectado pode ser um fator determinante, uma vez que um dos princípios de ação desses agentes é atingir e ocupar o local de bactérias patológicas, recolonizando a flora. A interação pode ser bastante diferente com o ato mecânico da ativação de fluido e saliva promovido pela mastigação, o que, de certa forma, pode demonstrar uma possível vantagem de a goma ser mastigável em vez de apenas dissolvida.

Em um estudo que testou o agente probiótico *Lactobacillus casei* cepa Shirota, tendo como veículo uma bebida láctea, consumida ao longo de oito semanas por pacientes com gengivite experimental, não houve diferença entre os grupos no índice gengival e de placa. Porém, na análise do fluido do sulco gengival, as atividades da elastase e da metaloproteinase 3 (MMP3) foram significativamente menores para o grupo teste (n: 25/50). Esses dados sugerem que o agente pode ter efeitos benéficos na inflamação gengival²¹. Em outro estudo, também com doença induzida e empregando a mesma bebida láctea contendo 10⁸ UFC, houve melhora no sangramento a sondagem e no volume do fluido do sulco gengival, ambos foram significativamente menores (p<0,005) para o grupo teste (n: 11), cujos membros consumiram a bebida por quatro semanas²². Esses resultados sugerem que o consumo diário dessa bebida pode reduzir os efeitos das doenças gengivais induzidas pela placa.

Periodontite

Há um número maior de estudos focados em aplicar os probióticos em pacientes com doença periodontal (DP) e no tratamento associado a raspagem e alisamento radicular (RAR), empregando como controle RAR+placebo. Dessa forma, diversos agentes são testados clinicamente, como o *Lactobacillus rhamnosus* SP1, 2×10^7 UFC. Um estudo com 28 pacientes (teste, n: 14; placebo, n: 14) empregou sachês dissolvidos em 150 ml de água, a partir da última sessão de RAR até 3 meses, com consumo diário. Em um período de acompanhamento de 12 meses, ambos os grupos demonstraram reduções na profundidade de sondagem (PS) em bolsas rasas e médias, mas o grupo teste obteve redução estatisticamente significativa da PS, em pacientes que possuíam bolsas maiores que 6 mm ($p < 0,05$). Isso reduziu, de forma importante, a necessidade de cirurgia para o grupo que consumiu os probióticos, diferentemente do grupo placebo²³. Os mesmos pesquisadores, em outro estudo, com pacientes com DP, após a RAR, compararam os efeitos de sachês de *Lactobacillus rhamnosus* (com 3 meses de consumo) com comprimidos de 500 mg de azitromicina (uma vez ao dia, por 5 dias). Ambos os grupos demonstraram grande melhora dos parâmetros clínicos e redução na microbiota cultivável²⁴. Assim, é possível afirmar que as terapias se equivaleram, demonstrando, para esses pacientes, desempenho favorável dos probióticos como agentes antimicrobianos.

Em um estudo de apenas quatro dias, foram ministradas quatro pastilhas de *Lactobacillus brevis* 10^8 UFC por dia (teste, n: 21, placebo, n: 5). Os pacientes tiveram melhoras significativas ($p < 0,0001$) nos índices de inflamação gengival, placa e sangramento, além de apresentarem redução na sensibilidade de temperatura na bolsa, bem como nos níveis salivares de MMPs, PGE2, IFN- γ e nitrito e nitrato²⁵. Sugere-se que, em tão pouco tempo, nem mesmo os antibióticos demonstrariam alterações tão significativas quanto os probióticos nesse caso, mas estudos de longo prazo são necessários para comprovar a manutenção desse efeito.

Outro agente testado é o *Lactobacillus plantarum* (L-137), em cápsulas de 10 mg, consumidas por 3 meses. Os resultados desse agente foram melhores para bolsas com $PS \geq 4$ mm, em que a redução da PS foi estatisticamente significativa para o grupo experimental ($p < 0,05$) (n: 19/39) ao final do período observado²⁶. Pode ser que haja interação dos probióticos nas bolsas periodontais e que, com isso, nesses sítios, ocorra o incremento dos resultados da RAR. Em um teste com as cepas de *Streptococcus oralis* KJ3, *Streptococcus uberis* KJ2 e *Streptococcus rattus* JH145, em tabletes, foram consumidas duas unidades por dia, durante três meses. Clinicamente, até os seis meses, não houve diferença entre os tratamentos na maioria dos desfechos avaliados, ambos reduziram significativamente. Apenas a por-

centagem de placa (aos 6 meses) e o índice salivar de *Prevotella intermedia* (aos 3 meses) foram menores para o grupo probiótico ($p < 0,05$) (n: 24/48)²⁷.

Um agente bastante evidente nos trabalhos com probióticos é a pastilha do *Lactobacillus reuteri* associado a RAR, principalmente porque existem produtos disponíveis e comercializáveis já nesse formato e com essa cepa, em alguns países. Recentemente, os resultados suportam o uso adjunto desse agente, principalmente em bolsas profundas ($p < 0,001$)²⁸. Geralmente, são consumidos dois comprimidos por dia durante três semanas, após a RAR. Estudos demonstram a redução dos principais desfechos avaliados, como PS, índices gengival, de placa e sangramento²⁹, além da redução de necessidade de cirurgia, principalmente nas bolsas de PS médias e profundas^{7,30}; também promovem redução dos níveis de MMP-8 e incremento do TIMP-1 no fluido do sulco gengival^{31,32}, bem como a redução do nível dos patógenos *Aggregibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*³³.

Em uma revisão sistemática²⁸ a respeito da influência dos probióticos adjuntos a RAR em pacientes com periodontite crônica, avaliando quatro estudos por meta-análise, os resultados clínicos foram estatisticamente significantes para o ganho de inserção clínica, média de ganho geral (MGG): 0,42 mm, p : 0,002, e redução do sangramento a sondagem MGG: 14,66, p : 0,003, no grupo que consumiu tabletes de probióticos *L. reuteri* e RAR. Em termos de redução da profundidade de sondagem, os resultados foram significativos apenas para as bolsas profundas MGG: 0,67 mm, $p < 0,001$; resume-se que tratamento adjunto por probióticos oferece pequenos benefícios a RAR, em situações específicas. Outro trabalho mais abrangente³⁴ avaliou de forma geral o agente *L. reuteri*, nos formatos de tabletes, comprimidos e também de uso local, aumentando para sete os estudos avaliados. Após a meta-análise, no ganho de inserção, novamente, houve benefício significativo ao grupo com probióticos MGG: 1,41 mm, p : 0,028, e não houve significância para o incremento da profundidade de sondagem.

Um agente bastante aparente na literatura é o *Lactobacillus salivarius*, consumido em tabletes, o qual já promoveu redução do número de bactérias subgengivais, principalmente de *Porphyromonas gingivalis*³⁵, mas também de *Tannerella forsythia*³⁶, além de gerar alterações na quantidade de bactérias anaeróbias que promovem pigmentação escura sob a superfície dental³⁷. Contudo, clinicamente, não possuem resultados tão aparentes quanto os *L. reuteri* em termos de diferença significativa para o placebo³⁸, embora, em um estudo com 66 voluntários, tenham ocorrido melhoras significativas no índice de placa, na profundidade de sondagem e nos níveis de lactoferrina salivar nos pacientes fumantes do grupo de teste, se comparados aos fumantes do grupo placebo ($p < 0,01$)³⁹. Assim, uma

revisão sistemática com quatro estudos realizados com pacientes com doença periodontal, empregando placebo+RAR *versus* probiótico (*Lactobacillus salivarius*) +RAR, observou que houve redução na quantidade de bactérias avaliadas no período inicial e após as terapias, de forma maior para o grupo com probióticos; todavia, os resultados clínicos não demonstraram diferenças entre as terapias avaliadas⁴⁰. Dessa forma, o *Lactobacillus salivarius* pode contribuir beneficentemente no incremento das condições periodontais, podendo ser associado a outros agentes para obter resultados mais integrais.

Os enxaguantes associados a probióticos têm sido boas alternativas para a manutenção da saúde oral em pacientes com DP, uma vez que o uso de colutórios com *Lactobacillus salivarius* (1×10^8 CFU), usados por quatro semanas, obteve bons resultados na redução do índice gengival e do sangramento a sondagem⁴¹. Dessa forma, houve a análise da eficácia de bochechos com clorexidina (n: 15) e probióticos (n: 15) (não especificado o agente), em um ensaio clínico randomizado em pacientes com DP, que empregaram os agentes por 14 dias. Os resultados apontam que ambos os agentes promoveram menor acúmulo de placa que o grupo controle (n: 15) ($p < 0,001$), mas houve diferença significativa no índice gengival entre os grupos experimentais. Os probióticos demonstraram menor índice de sangramento gengival ($p < 0,001$)⁴². Apesar do tamanho da amostra e do curto período de tempo avaliado (14 dias), os enxaguantes com probióticos se mostraram mecanismos potenciais na terapêutica periodontal, tendo efeitos colaterais reduzidos quando comparada a pigmentação dental e a alteração das papilas gustativas causadas pela clorexidina. Sugere-se que, a partir dos enxaguantes, a cinética de contato aos sítios infectados pelos agentes seja diferente dos chicletes e tabletes, de forma que se potencialize a recolonização da bolsa por microrganismos benéficos^{30,33}.

Pacientes com DP, foram submetidos a tratamento com RAR e, após a completa remoção de cálculo e a melhora nos índices de HB, com cápsulas de *Lactobacillus salivarius* (2×10^9 CFU) e de *Lactobacillus reuteri* (2×10^9 CFU), que eram diluídas em 10 ml de água destilada, indicando-se bochechos de um minuto, duas vezes ao dia, durante 14 dias. Além disso, foram aplicados dispositivos subgengivais uma vez por semana, totalizando quatro aplicações. O grupo teste (n: 15/29), em relação ao placebo, teve melhora significativa nos índices gengival, de placa e de sangramento ($p < 0,05$)⁴³. Esse ensaio foi um dos primeiros a empregar dispositivos subgengivais com probióticos, técnica que tem se mostrado uma tendência e será mais estudada futuramente.

Com o propósito de reduzir o uso extenso de antibióticos, os probióticos já foram testados em situações de periodontite agressiva, com um agente à base de *Lactobacillus brevis* CD2 (100 mg, 2 ao dia,

durante 14 dias) após RAR. O grupo que consumiu apenas probióticos (n: 10) obteve as mesmas alterações positivas que os tratamentos com doxiciclina (n: 10) e doxiciclina+probiótico (n: 10), em termos de índice de placa, gengival e profundidade de sondagem, após 2 meses ($p < 0,05$). Porém, o nível de *Aa* analisado pela saliva foi menor que o inicial, mas não de forma significativa ($p > 0,05$)⁴⁴; o mesmo ocorreu até 5 meses de acompanhamento⁴⁵. Apesar do curto período de uso dos probióticos (14 dias), houve um efeito considerado duradouro nos parâmetros clínicos avaliados, o que demonstra que os probióticos podem ser uma ferramenta terapêutica para a periodontite agressiva, obtendo resultados similares aos da doxiciclina. Maiores amostras e validações são necessárias para comprovar a eficácia dos probióticos nessa patologia.

Mucosite e peri-implantite

Quarenta e nove pacientes que apresentavam mucosite peri-implantar, após sofrerem debridamento e instrução de higiene, fizeram uso tópico sub e supragengival de um óleo 2×10^7 UFC e de pastilhas 1×10^8 UFC, ambos contendo *Lactobacillus reuteri* (ativo, n: 24, ou placebo, n: 25), duas vezes ao dia, durante três meses. Após 12 semanas, todos os parâmetros clínicos melhoraram, em ambos os grupos – teste e placebo. Esse resultado se manteve nos três meses de acompanhamento. Não houve alteração na microflora subgengival recolhida a partir do fluido do sulco gengival, que não demonstrou diferença entre os grupos de tratamento. Os probióticos não promoveram efeitos adicionais aos parâmetros clínicos e, na análise de citocinas, ao debridamento e ao reforço dos hábitos de higiene no tratamento da mucosite⁴⁶. De outro modo, os mesmos agentes promoveram alterações significativas na análise de citocinas retiradas do fluido do sulco gengival, em que os índices de interleucina 1β , 6 e 8 reduziram nos grupos que empregaram probióticos que apresentavam mucosite (n: 13) e nos pacientes saudáveis (n: 22), o que não ocorreu nos grupos placebos⁴⁷.

Em um ensaio cruzado, com 20 pacientes e mucosite peri-implantar induzida, foram testados tabletes contendo *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus brevis* um por dia, durante 14 dias. Após a indução da doença, os pacientes receberam remoção de placa profissional seguida de terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), além dos tabletes placebo ou teste. O uso adjunto dos probióticos não incrementou os resultados da remoção de placa e aPDT⁴⁸.

Um estudo aplicou probióticos em 15 pacientes com peri-implantite, comparando-os a placebo (n: 15), por meio de tabletes de *Lactobacillus reuteri* em 1×10^8 UFC, uma vez ao dia, durante seis meses. Nos pacientes com peri-implantite leve a moderada, houve alteração significativa ($p < 0,05$), para o grupo teste, na profundidade de sondagem e no índice de sangramento gengival no período de 24

semanas. Esses resultados sugerem que há prevenção da inflamação e incremento da resposta imune do hospedeiro ante a flora microbiana do sulco peri-implantar pelos agentes testados⁴⁹. Mas, empregando os *Lactobacillus reuteri* (durante 30 dias) adjunto à terapia não cirúrgica em pacientes com mucosite ou peri-implantite e história prévia de DP, o grupo experimental (n: 22) obteve melhores condições clínicas: para os pacientes com mucosite, redução do sangramento; para os pacientes com peri-implantite, redução da profundidade de sondagem; até 90 dias. Os probióticos testados não reduziram significativamente a carga bacteriana analisada no estudo, apenas houve decréscimo nos implantes com peri-implantite no nível de *Porphyrromonas gingivalis*, sendo que foram analisados: *Aggregibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* e *Eikenella corrodens*; todos foram semelhantes ao grupo placebo⁵⁰.

Discussão

Em termos de efeitos, os probióticos são considerados para tratamentos embasados cientificamente apenas para infecções no trato respiratório e diarreia por *Clostridium difficile* associada ao uso de antibióticos⁵¹. Já, para o uso adjunto ao tratamento da doença periodontal, paira uma série de dúvidas. Embora o uso de *Lactobacillus reuteri* seja bastante presente na literatura e com destaque, observa-se que houve incremento em certos parâmetros clínicos e laboratoriais para a DP, mas não há eficácia comprovada em amostras numerosas em diferentes populações.

O preciso mecanismo de ação desempenhado pelos probióticos sob cavidade oral ainda é desconhecido, as principais hipóteses descritas são a modulação da resposta do hospedeiro, a produção de substâncias antimicrobianas contra bactérias específicas periodontopatogênicas e a competição por receptores de adesão, em que os probióticos atuam como competidores contra as bactérias. O conhecimento sobre os formatos de ação e os principais desfechos gerados pelos probióticos na cavidade oral pode embasar e auxiliar a indústria a produzir elementos cada vez mais adequados do ponto de vista da concentração, do formato de entrega e dos princípios ativos.

Esses agentes são disponibilizados comercialmente em diferentes marcas comerciais e sob diferentes concentrações e formatos de entrega (iogurte, gomas de mascar, leite em pó, sorvetes, alguns queijos e creme dental). Pouco se conhece sobre a real concentração efetiva que cada princípio ativo deveria possuir, o que é bastante presente é o condicionante da eficácia dos probióticos, que é dependente da concentração bacteriana consumida⁵².

Além disso, os principais produtos comercializados parecem não cumprir com a quantidade adequada de agentes probióticos determinados e necessários para a observação de efeitos. De modo geral, os fatores para o cálculo da adequada concentração não são fáceis de serem determinados, bem como a frequência de utilização diária, o período de administração (antes, durante ou após as refeições) e o estabelecimento do veículo mais adequado não estão amplamente embasados na literatura⁵³. O tempo de manutenção dos efeitos não ultrapassa 6 meses, portanto os resultados dessa terapia ocorrem em curto prazo⁵⁴.

Os estudos inseridos nesta revisão foram todos ensaios clínicos randomizados, porém, ao serem avaliados de forma minuciosa, há ampla heterogeneidade nas metodologias propostas. Isso foi explorado em uma revisão sistemática específica, na qual foram apontados os equívocos mais comuns na literatura. Entre eles, questões clínicas como a formulação e a dose dos probióticos e de placebo ministrados, a extensão e a severidade da doença, que não são descritas, além de os resultados não serem centrados nos pacientes. Em termos metodológicos, estão ausentes detalhes de randomização, alocação da amostra e cegamento dos avaliadores⁵⁵. Dessa forma, o regime atual de uso dos probióticos para o tratamento da doença periodontal leva a observar que os benefícios clínicos e microbiológicos são reduzidos.

Todavia, existem vantagens no emprego desses agentes, uma vez que não são descritos efeitos colaterais em praticamente todos os estudos analisados. Isso possibilita o consumo das diferentes cepas probióticas em diversos cenários experimentais. O *L. reuteri* é bastante frequente em estudos e se mostra um agente de grande seguridade⁶. A versatilidade dos agentes, que podem ser dentifrícios, enxaguanes, tabletes e alimentos específicos (agradando gostos pessoais variados), pode reduzir custos de saúde pública ao empregar essa terapia e ampliar a possibilidade de uso nas populações. Em termos de agentes locais, gomas de mascar apresentam melhores resultados que tabletes apenas solúveis, isso se deve, possivelmente, ao mecanismo de ativação salivar e do fluido do sulco gengival, pois, ao mascar o agente probiótico, pode haver a facilitação da inoculação dos microrganismos benéficos.

Embora os resultados clínicos demonstrem razoável eficácia desses agentes, é importante o emprego desses microrganismos visando à recolonização das bolsas periodontais, a partir de bactérias benéficas, alterando a colonização de bactérias anaeróbicas. Por isso, existem fortes tendências da aplicação desses agentes por meio de dispositivos, diretamente nas bolsas, de forma subgengival, sendo essa terapia denominada como recolonização guiada da bolsa periodontal⁵⁶. No passado, o uso de antibióticos foi vinculado dessa forma para o tratamento da doença periodontal, mas não surtiu efeitos

positivos⁵⁷. No entanto, com os probióticos, tem-se grande expectativa, pois não há a eliminação indiscriminada de microrganismos que povoam a bolsa periodontal, mas, sim, a substituição e a repovoação por bactérias benéficas; com isso, são esperados efeitos bastante positivos por meio dessa forma de aplicação⁴⁶. É sugerido que alguns probióticos, principalmente os *Lactobacillus*, produzem substratos que inibem as bactérias patogênicas, como o peróxido de hidrogênio, substâncias antimicrobianas de baixo peso molecular, bacteriocinas e inibidores de adesão⁶, por isso, tem-se estimulado sua utilização de forma local.

Reiterando o seu uso, estudos demonstraram que houve menor necessidade de procedimentos cirúrgicos após a realização de RAR e o consumo de probióticos. Parece que os agentes foram bastante benéficos em bolsas profundas, promovendo a redução da profundidade de sondagem e da bolsa como um todo, evitando o debridamento cirúrgico, porém, em curto prazo de acompanhamento²³. Isso pode ocorrer devido à substituição microbiana existente na bolsa, reduzindo as bactérias anaeróbias presentes e incrementando os resultados da terapia não cirúrgica.

As terapias inovadoras têm apelo por diversas fontes comerciais e até mesmo pela acessibilidade da informação. Não é possível afirmar que os atuais agentes testados sejam eficazes e bons auxiliares na terapia periodontal tradicional. Nesse sentido, cabe, no ambiente científico, a definição de cepas e quantidades funcionais. Estudos clínicos deveriam mensurar mais as características fisiológicas da funcionalidade desses agentes, pois, clinicamente, os parâmetros de medida muitas vezes não têm demonstrado grande diferenciação em relação à terapia convencional. Embora restem algumas dúvidas, essa é uma terapia extremamente promissora e que irá se difundir cada vez mais em múltiplas áreas da saúde.

Conclusão

A presente revisão de literatura buscou atualizar as evidências sobre os probióticos e as doenças que acometem o periodonto. Perante os principais achados, pode-se concluir que a utilização dos probióticos traz pequenos ganhos auxiliares no tratamento das doenças, porém existe uma série de explicações que ainda devem ser melhor elucidadas para a utilização desses agentes de forma mais adequada. Principalmente, deve haver o fomento de estudos com maiores amostras, envolvendo as principais cepas bacterianas, com detalhes metodológicos bem descritos, amostras consideráveis e adequadas quantidades dos agentes empregados. Atualmente, o *L. reuteri* é o agente mais comumente encontrado em estudos, demonstrando incrementos clínicos em cenários de DP.

Abstract

Objective: this study aimed to review the literature on the treatment of periodontal diseases associated with probiotics, identifying functionalities and the most used microbial agents. Material and method: a search was performed in the main electronic databases PubMed and Science Direct using the search terms "Probiotics" and "Periodontal diseases". The inclusion criteria were original clinical researches and clinical trials published in Portuguese and English. Results: after the research and meticulous revision for the title and abstract of each study, 40 randomized clinical trials were selected for evaluation of the outcomes observed. All studies used probiotics associated with scaling and crown-root planning and polishing. The most used bacterial strain was *Lactobacillus reuteri*. It was shown that probiotics provide potential assistance for the treatment of periodontal lesions. Although the parameters evaluated are not always favored by the treatment, the use of the beneficial microorganisms reduced the need for surgical intervention, especially in patients with deep pockets. Final considerations: the use of probiotics is safe and promotes small additional improvements in the treatment of periodontal diseases affecting the periodontium. Study designs with methodological rigor and representative samples are encouraged, aiming to analyze and test the benefits of such microbial agents.

Keywords: Periodontal diseases. *Lactobacillus*. Probiotics.

Referências

1. Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, et al. Demonstration of safety of probiotics – a review. *Int J Food Microbiol* 1998; 44(1-2):93-106.
2. Ganguly N, Bhattacharya S, Sesikeran B, Nair G, Ramakrishna B, Sachdev H, et al. ICMR-DBT Guidelines for Evaluation of Probiotics in Food. *Indian J Med Res* 2011; 134:22-5.
3. Gilbert JA. Our unique microbial identity. *Genome Biology* 2015; 16(1):97.
4. Zhu A, Sunagawa S, Mende DR, Bork P. Inter-individual differences in the gene content of human gut bacterial species. *Genome Biol* 2015; 16:82.
5. American Gut 2018 [Available from: <http://americangut.org/>].
6. Cambiaghi L, Sant'Ana ACP, Rezende MLRd, Greggi SLA, Damante CA. Os probióticos na odontologia: história, conceitos e aplicações na periodontia. *Perionews* 2013; 7(1):18-24.
7. 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; 42(4):363-72.
8. Tzu-Hsing L, Chih-Hui L, Pan TM. The implication of probiotics in the prevention of dental caries. *Appl Microbiol Biotechnol* 2018; 102(2):577-86.
9. Allaker RP, Stephen AS. Use of probiotics and oral health. *Curr Oral Health Rep* 2017; 4(4):309-18.
10. Karuppaiah RM, Shankar S, Raj SK, Ramesh K, Prakash R, Kruthika M. Evaluation of the efficacy of probiotics in plaque reduction and gingival health maintenance among school children – a randomized control trial. *J Int Oral Health* 2013; 5(5):33-7.

11. Pinto GS, Cenci MS, Azevedo MS, Epifanio M, Jones MH. Effect of yogurt containing *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* DN-173010 probiotic on dental plaque and saliva in orthodontic patients. *Caries Res* 2014; 48(1):63-8.
12. Arat Maden E, Altun C, Acikel C. The efficacy of xylitol, xylitol-probiotic and fluoride dentifrices in plaque reduction and gingival inflammation in children: a randomised controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent* 2017; 15(2):117-21.
13. Montero E, Iniesta M, Rodrigo M, Marin MJ, Figuero E, Herrera D, et al. Clinical and microbiological effects of the adjunctive use of probiotics in the treatment of gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2017; 44(7):708-16.
14. Kuru BE, Laleman I, Yalnizoglu T, Kuru L, Teughels W. The influence of a *Bifidobacterium animalis* probiotic on gingival health: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2017; 88(11):1115-23.
15. Sabatini S, Lauritano D, Candotto V, Silvestre FJ, Nardi GM. Oral probiotics in the management of gingivitis in diabetic patients: a double blinded randomized controlled study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017; 31(2 Suppl. 1):197-202.
16. Schlagenhauf U, Jakob L, Eigenthaler M, Segerer S, Jockel-Schneider Y, Rehn M. Regular consumption of *Lactobacillus reuteri*-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: an RCT. *J Clin Periodontol* 2016; 43(11):948-54.
17. Iniesta M, Herrera D, Montero E, Zurbriggen M, Matos AR, Marin 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; 39(8):736-44.
18. Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J* 2006; 30(2):55-60.
19. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksen-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand* 2009; 67(1):19-24.
20. Hallstrom H, Lindgren S, Yucel-Lindberg T, Dahlen 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.
21. Staab B, Eick S, Knofler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2009; 36(10):850-6.
22. Slawik S, Staufienbiel I, Schilke R, Nicksch S, Weinspach K, Stiesch M, et al. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(7):857-63.
23. 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; 87(8):944-52.
24. 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* [periódico on-line] 2018; Disponível em URL: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0075>.
25. Riccia DN, Bizzini F, Perilli MG, Polimeni A, Trinchieri V, Amicosante G, et al. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis* 2007; 13(4):376-85.
26. 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.
27. 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; 42(11):1032-41.
28. Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016; 43(6):520-30.
29. 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.
30. 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; 40(11):1025-35.
31. Ince G, Gursoy H, Ipci SD, Cakar G, Emekli-Alturfan E, Yilmaz S. Clinical and biochemical evaluation of lozenges containing *Lactobacillus reuteri* as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2015; 86(6):746-54.
32. 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)* [periódico on-line] 2014; Disponível em URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00005-014-0277-y>.
33. Vivekananda M, Vandana K, Bhat K. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol* [periódico on-line] 2010; Disponível em URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jom.v2i0.5344>.
34. Ikram S, Hassan N, Raffat MA, Mirza S, Akram Z. Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent* [periódico on-line] 2018; Disponível em URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29604177>.
35. Sugano N, Matsuoka T, Koga Y, Ito K. Effects of Probiotics on Periodontal Disease. *Dentistry in Japan*. 2007; 43:123-6.
36. 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; 36(6):506-13.
37. Ishikawa H, Aiba Y, Nakanishi M, Yoshitami O-H, Koga Y. Suppression of periodontal pathogenic bacteria in the saliva of humans by the administration of *Lactobacillus salivarius* TI 2711. *Journal of the Japanese Organisation for Research of Periodontology* 2003; 45(1):105-12.
38. Matsuoka T, Sugano N, Takigawa S, Takane M, Yoshinuma N, Ito K, et al. Effect of oral *Lactobacillus salivarius* TI2711 (LS1) administration on periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque. *Journal of the Japanese organisation for research of periodontology* 2006; 48:315-24.
39. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, Minamibuchi M, Ito Y, Yamaki K, et al. Improvement of periodontal condition by probiotics with *Lactobacillus salivarius* WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2008; 35(10):897-905.

40. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol* 2011; 38(Suppl. 11):159-77.
41. Sajedinejad N, Paknejad M, Houshmand B, Sharafi H, Jeldar R, Shahbani Zahiri H, et al. *Lactobacillus salivarius* NK02: a potent probiotic for clinical application in mouthwash. *Probiotics Antimicrob Proteins* [periódico on-line] 2017. Disponível em URL: <https://www.growkudos.com/.../10.1007%252Fs12602-017-9296-4>.
42. Harini PM, Anegundi RT. Efficacy of a probiotic and chlorhexidine mouth rinses: a short-term clinical study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2010; 28(3):179-82.
43. Penala S, Kalakonda B, Pathakota KR, Jayakumar A, Kopolu P, Lakshmi BV, et al. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: a randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract* 2016; 5(2):86-93.
44. Shah MP, Gujjari SK, Chandrasekhar VS. Evaluation of the effect of probiotic (Inersan®) alone, combination of probiotic with doxycycline and doxycycline alone on aggressive periodontitis – a clinical and microbiological study. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(3):595-600.
45. Shah MP, Sheela KG, Chandrasekhar VS. Long-term effect of *Lactobacillus brevis* CD2 (Inersan®) and/or doxycycline in aggressive periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2017; 21(4):341-3.
46. Hallstrom H, Lindgren S, Widen C, Renvert S, Twetman S. Probiotic supplements and debridement of peri-implant mucositis: a randomized controlled trial. *Acta Odontol Scand* 2016; 74(1):60-6.
47. Flichy-Fernandez AJ, Ata-Ali J, Alegre-Domingo T, Candel-Marti E, Ata-Ali F, Palacio JR, et al. The effect of orally administered probiotic *Lactobacillus reuteri*-containing tablets in peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. *J Periodontal Res* 2015; 50(6):775-85.
48. Mongardini C, Piloni A, Farina R, Di Tanna G, Zeza B. Adjunctive efficacy of probiotics in the treatment of experimental peri-implant mucositis with mechanical and photodynamic therapy: a randomized, cross-over clinical trial. *J Clin Periodontol* 2017; 44(4):410-7.
49. Tada H, Masaki C, Tsuka S, Mukaibo T, Kondo Y, Hosokawa R. The effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics combined with azithromycin on peri-implantitis: a randomized placebo-controlled study. *J Prosthodont Res* 2018; 62(1):89-96.
50. Galofré M, Spain UIIdCDoPB, Palao D, Spain UIIdCDoPB, Vicario M, Spain UIIdCDoPB, et al. Clinical and microbiological evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* in the treatment of mucositis and peri-implantitis: a triple-blind randomized clinical trial. *J Periodontal Res* [periódico on-line] 2018; Disponível em URL: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jre.12523/full
51. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using probiotics in clinical practice: where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes* 2017; 8(6):521-43.
52. Coppola MdM, Gil-Turnes C. Probiotics and immune response. *Cienc Rural* 2004; 34(4):201-5.
53. Martinez RC, Bedani R, Saad SM. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *Br J Nutr* 2015; 114(12):1993-2015.
54. Jayaram P, Chatterjee A, Raghunathan V. Probiotics in the treatment of periodontal disease: a systematic review. *J Indian Soc Periodontol* 2016; 20(1):488-95.
55. Dhingra K. Methodological issues in randomized trials assessing probiotics for periodontal treatment. *J Periodontal Res* 2012; 47(1):15-26.
56. Gupta N, Sharma S, Sharma VK. Probiotic – an emerging therapy in recolonizing periodontal pocket. *J Oral Biol Craniofac Res* 2017; 7(1):72-3.
57. Hincapie JP, Castrillon CA, Yepes FL, Roldan N, Becerra MA, Moreno SM, et al. Microbiological effects of periodontal therapy plus azithromycin in patients with diabetes: results from a randomized clinical trial. *Acta Odontol Latinoam* 2014; 27(2):89-95.

Endereço para correspondência:

Matheus Völz Cardoso
 Faculdade de Odontologia de Bauru – Departamento
 de Prótese e Periodontia
 Universidade de São Paulo
 Vila Nova Cidade Universitária
 17012-901 – Bauru, São Paulo, Brasil
 Telefone: (14) 3235-8000 ramal: 85
 E-mail: matheusvolz@usp.br

Recebido: 23/02/18. Aceito: 26/03/18.