



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**HELOISA TAVARES DE JESUS**

**O uso de probióticos, prebióticos e simbióticos como nova  
abordagem terapêutica na doença periodontal. Revisão de  
literatura**

**Araçatuba**

**2022**

**HELOISA TAVARES DE JESUS**

**O uso de probióticos, prebióticos e simbióticos como nova  
abordagem terapêutica na doença periodontal. Revisão de  
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção da conclusão do curso de graduação.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria José H. Nagata

**Co-orientador:** Prof. Dr. Juliano M. de Almeida

**Araçatuba**

**2022**

## **AGRADECIMENTOS**

Nesta etapa de conclusão, agradeço à todas as pessoas que fizeram com que eu chegasse até aqui:

Os meus pais, Cássia e Denivaldo, que me deram todo o tipo de apoio que precisei, não só na minha fase universitária, mas durante toda a minha vida até aqui.

Os meus avós, Arnaldo e Maria Derci, que também sempre me apoiaram de todas as formas possíveis ao longo de todo o meu caminho.

Meus amigos que fiz durante os anos de faculdade, por me proporcionarem momentos bons e felizes, tornando essa jornada mais leve.

A Ana Carolina, que me ajudou muito durante a realização deste trabalho.

E a minha orientadora, Professora Maria José, por todos os ensinamentos durante a graduação, iniciação científica e também durante essa fase final.

De Jesus, H. T. **O uso de probióticos, prebióticos e simbióticos como nova abordagem terapêutica na doença periodontal. Revisão de literatura.** Trabalho de conclusão de curso - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista. Araçatuba. 2022.

## **RESUMO**

A etiologia atualmente aceita da periodontite considera a existência de três fatores necessários para o seu desenvolvimento: hospedeiro susceptível, presença de periodontopatógenos e redução ou ausência das chamadas bactérias benéficas. Mudanças “patológicas” na microbiota podem ocorrer pelo crescimento exagerado dos micro-organismos normalmente presentes em baixos números, criando o que pode ser denominado de “disbiose” da microbiota periodontal. Apesar dessa mudança da microbiota periodontal favorecendo as espécies patogênicas, os requisitos de um meio apropriado e de um hospedeiro susceptível são essenciais para o desenvolvimento da periodontite. Assim, o estímulo nutricional da microbiota residente benéfica por meio de prebióticos (PREBs) ou simbióticos e, ainda, a substituição de agentes patogênicos nocivos residentes por bactérias não patogênicas por meio de probióticos (PROBs) ou simbióticos, representa abordagem válida para obtenção e manutenção da saúde periodontal. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre os estudos que avaliaram o uso de PROBs, PREBs e simbióticos na prevenção e/ou tratamento da doença periodontal. Foram incluídos nesta revisão 16 estudos pré-clínicos e 18 estudos clínicos sobre PROBs, 5 estudos pré-clínicos sobre PREBs e 2 estudos clínicos sobre simbióticos. Na maioria dos estudos, os PROBs, PREBs e simbióticos demonstraram ser benéficos na prevenção e/ou tratamento das doenças periodontais. Não foram encontrados estudos pré-clínicos sobre simbióticos, nem estudos clínicos sobre PREBs. Pode-se concluir que os PROBs, quando utilizados como adjuvantes à terapia periodontal não cirúrgica, possuem efeito benéfico protetor adicional contra a destruição dos tecidos periodontais. Apesar de promissoras, as evidências científicas apresentadas até o momento não são suficientes para suportar o uso preventivo ou terapêutico de PREBs e simbióticos em Periodontia.

**Palavras-chave:** Probióticos. Prebióticos. Simbióticos. Doença periodontal.

De Jesus, H. T. **The use of probiotics, prebiotics and symbiotics as a new therapeutic approach in periodontal disease. Literature review.** Trabalho de conclusão de curso - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista. Araçatuba. 2022.

## **ABSTRACT**

The currently accepted etiology of periodontitis considers the existence of three fundamental factors for its development: a susceptible host, the presence of periodontopathogens and the reduction or absence of the so-called beneficial bacteria. "Pathological" changes in the microbiota can occur by the overgrowth of microorganisms normally present in low numbers, creating what may be denominated dysbiosis of the periodontal microbiota. Despite this periodontal microbiota shift favoring pathogenic species, the requirements of an appropriate environment and a susceptible host are essential for the development of periodontitis. Therefore, the nutritional stimulation of the beneficial resident microbiota through either prebiotics (PREBs) or symbiotics, and also the replacement of resident harmful pathogens with non-pathogenic bacteria through either probiotics (PROBs) or symbiotics, represent a valid approach for obtaining and maintaining periodontal health. The objective of this study was to conduct a literature review about studies that have evaluated the use of PROBs, PREBs and symbiotics in the development and/or treatment of periodontal diseases. Sixteen pre-clinical studies and 18 clinical studies on PROBs, 5 pre-clinical studies on PREBs and 2 clinical studies on symbiotics were included in this review. Most studies have demonstrated that PROBs, PREBs and symbiotics are beneficial in the prevention and/or treatment of periodontal diseases. Neither pre-clinical studies about symbiotics nor clinical studies about PREBs were found. It can be concluded that PROBS, when used as adjuncts to non-surgical periodontal therapy, have an additional protective effect against the destruction of periodontal tissues. The use of PREBs and symbiotics in Periodontics seems promising; however, the scientific evidence is not enough to support their use in either the prevention or the treatment of periodontal diseases.

**Keywords:** Probiotics. Prebiotics. Symbiotics. Periodontal disease.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Probióticos em modelos animais de PE	20
Tabela 2 -	Prebióticos em modelos animais de PE	24
Tabela 3 -	Probióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados.	25
Tabela 4 -	Simbióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados.	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

COX	Cicloxigenase
IL	Interleucina
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
RAR	Raspagem e alisamento radicular
PROBs	Probióticos
PE	Periodontite experimental
<i>L</i>	<i>Lactobacillus</i>
PREBs	Prebióticos

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1	Doença periodontal	10
2.2	Terapias alternativas da doença periodontal	10
2.3	Probióticos	13
2.3.1	Probióticos no tratamento da doença periodontal	14
2.4	Prebióticos	15
2.4.1	Prebióticos no tratamento da doença periodontal	16
2.5	Simbióticos	17
3	METODOLOGIA	19
4	RESULTADOS	20
4.1	Estudos pré-clínicos	20
4.2	Estudos clínicos	25
5	DISCUSSÃO	32
6	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38

## 1 INTRODUÇÃO

O termo “doenças periodontais” engloba uma ampla variedade de condições inflamatórias crônicas da gengiva, osso e ligamento que sustentam os dentes (DENIS et al., 2017). A periodontite é considerada uma doença multifatorial, na qual as bactérias são necessárias, mas não suficientes para a doença desenvolver-se. Ela representa uma coleção complexa de doenças envolvendo interações entre os sistemas inflamatório e imune do hospedeiro, a microbiota subgengival e fatores modificadores ambientais (BARTOLD, VAN DYKE, 2017). A microbiota periodontal é usualmente de natureza comensal e sua relação com o hospedeiro é geralmente em estado de homeostase. Contudo, mudanças “patológicas” na microbiota podem ocorrer pelo crescimento exagerado dos organismos normalmente presentes em baixos números, criando o que pode ser denominado de “disbiose” da microbiota subgengival periodontal (DARVEAU et al., 2012). Apesar dessa mudança subgengival periodontal favorecendo as espécies patogênicas, os requisitos de um meio apropriado e de um hospedeiro “susceptível” são essenciais para a periodontite manifestar-se clinicamente (BARTOLD, VAN DYKE, 2017).

Apesar da raspagem e alisamento radicular (tratamento periodontal não cirúrgico) serem considerados o padrão ouro para o tratamento da periodontite, muitas vezes o debridamento mecânico somente não é capaz de eliminar completamente a infecção e inflamação associada, especialmente em indivíduos com envolvimento sistêmico e aqueles propensos a casos mais graves de periodontite (BOTERO et al., 2013; MACEDO et al., 2014; LONGO et al., 2019). Além disso, o uso adjuvante de antimicrobianos sistêmicos para terapia periodontal tem sido discutido por muitas décadas. A maioria dos estudos avaliou antimicrobianos sistêmicos em conjunto com debridamento não cirúrgico, sendo a justificativa para seu uso a supressão de patógenos periodontais persistentes em biofilmes em bolsas profundas, furca de raiz e concavidades ou residindo nos tecidos periodontais (HEITZ-MAYFIELD, LANG, 2013). Apesar dos possíveis benefícios óbvios de alvejar biofilmes periodontais com antimicrobianos, existe um consenso de que, devido aos riscos de efeitos adversos, incluindo o desenvolvimento de resistência bacteriana aos antimicrobianos, interações com outros medicamentos e possíveis reações alérgicas (QUIRYNEN, TEUGHEL, VAN

STEENBERGHE., 2003; SERRANO et al., 2009; VAN WINKELHOFF et al., 2005; HEITZ-MAYFIELD, LANG, 2013), antimicrobianos sistêmicos devem ser usados em casos selecionados em que o diagnóstico microbiano indica a presença de altos níveis de patógenos periodontais (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*) ou em pacientes com diagnóstico da então denominada periodontite agressiva (HEITZ-MAYFIELD, LANG, 2013).

O uso da terapia de modulação do hospedeiro fundamenta-se no conceito de que a inflamação periodontal é iniciada por bactérias que são comensais. Somente muito mais tarde, no processo inflamatório, é que as condições ambientais alteradas criam ou permitem que a disbiose ocorra e isso leva a um distúrbio adicional da inflamação mediada pelo hospedeiro (HAJISHENGALLIS, 2015; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). Para conter a lesão periodontal inicial, a resposta inflamatória inata deve ser ativamente resolvida (FREIRE, VAN DYKE, 2013; SERHAN, CHIANG, VAN DYKE, 2008; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). A resolução biológica da inflamação é amplamente impulsionada por resolvinas, lipoxinas e protectinas. Com a compreensão de que este é um processo biologicamente ativo que restaura os tecidos inflamados para a saúde (não através de uma inibição da inflamação), um novo campo de pesquisa que investiga o uso de agentes pró-resolução para controlar a inflamação e restaurar a saúde tem emergido (FREIRE, VAN DYKE, 2013; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre os estudos que avaliaram o uso de probióticos, prebióticos ou simbióticos no tratamento da doença periodontal.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Doença periodontal

É reconhecido que a microbiota periodontal é geralmente de natureza comensal e sua relação com o hospedeiro é geralmente em um estado de homeostase. No entanto, mudanças "patológicas" na microbiota podem ocorrer pelo crescimento excessivo de organismos normalmente presentes em baixos números, criando o que foi denominado de "disbiose" da microbiota subgengival periodontal (DARVEAU et al., 2012; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). Apesar desta mudança microbiana que favorece as espécies patogênicas, a necessidade de um ambiente adequado e de um hospedeiro "suscetível" é essencial para que a periodontite se manifeste clinicamente (BARTOLD, VAN DYKE, 2017). De fato, é bem aceito, atualmente, que a placa bacteriana é responsável por apenas 20% do risco de desenvolver periodontite (GROSSI et al., 1994; BARTOLD, VAN DYKE, 2017) e, juntamente com o reconhecimento de que a periodontite é uma doença inflamatória multifatorial, significa que, ao avaliar pacientes para periodontite, é essencial que fatores predisponentes e modificadores sejam levados em consideração (BARTOLD, VAN DYKE, 2017). Embora a inflamação periodontal seja iniciada por componentes do biofilme subgengival, é a produção e liberação de mediadores gerados e controlados pela resposta do hospedeiro aos micro-organismos que são, principalmente, senão inteiramente, responsáveis pela degradação periodontal (VAN DYKE, 2008; BARTOLD; VAN DYKE, 2017).

### 2.2 Terapias alternativas da doença periodontal

Reconhecendo a importância de modular a resposta inflamatória do hospedeiro, novas oportunidades de tratamento vêm surgindo como adjuntos ao debridamento mecânico, com foco no controle e/ou resolução da inflamação. Um produto disponível no mercado e aprovado para uso clínico pela *Food and Drug Administration* (FDA) é o Periostat<sup>®</sup>, que é uma dose baixa de doxiciclina. Há muito se sabe que as tetraciclina, além de suas propriedades antibióticas, podem modular as atividades de várias metaloproteinases de matriz derivadas do hospedeiro e

responsáveis pela degradação do tecido na periodontite através de mecanismos não antimicrobianos. Embora os resultados dos estudos clínicos tenham sido ambíguos, este produto destacou o potencial que as terapias de modulação do hospedeiro têm de trazer benefícios e serviu como uma boa base para investigações adicionais sobre os agentes moduladores do hospedeiro, como terapias adjuvantes para o tratamento da periodontite (RYAN, GOLUB, 2000; BARTOLD, VAN DYKE, 2017).

Outros agentes que se mostraram bastante promissores foram os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que bloquearam a produção de prostaglandina E2 (SALVI, WILLIAMS, OFFENBACHER, 1997; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). Porém o uso crônico desses AINEs pode levar a complicações, como o aumento de sangramento e complicações gastrointestinais. Portanto, a atenção começou a se concentrar na inibição apenas da ciclooxigenase 2 (COX-2) e na preservação da COX-1. No entanto, devido aos efeitos colaterais indesejados graves após o uso de inibidores da COX-2, incluindo eventos adversos gastrointestinais e risco aumentado de eventos trombóticos cardiovasculares, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, esta linha de investigação em Periodontia estagnou (BELLO, HOLT, 2014; BARTOLD, VAN DYKE, 2017).

Outra área promissora para investigação, com relação à modulação do hospedeiro, é a terapia anticitocina, que tem sido usada na Medicina para o controle de muitas doenças inflamatórias crônicas (GOKHALE, PADHYE, 2013; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). A maioria desses agentes tem como alvo a interleucina-10 (IL-10) e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e são baseados em anticorpos monoclonais ou proteínas receptoras modificadas (BARTOLD, VAN DYKE, 2017). Um dos principais problemas com esse tipo de terapia é que uma redundância funcional de citocinas pode permitir ao hospedeiro ativar vias alternativas de inflamação se apenas uma citocina específica for o alvo de um agente terapêutico. Esses agentes também têm um perfil de efeito colateral inaceitável (ATZENI, SARZI-PUTTINI, 2009; BARTOLD, VAN DYKE, 2017) e são extremamente caros, impossibilitando seu uso como adjuvante à terapia periodontal atualmente.

Duas áreas de considerável interesse são o uso de dieta ou de resolvinas sintéticas e naturais específicas como adjuvantes da terapia periodontal. O uso de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (precursores das resolvinas) é de interesse

devido às suas propriedades anti-inflamatórias bem documentadas (BARTOLD, VAN DYKE, 2017). Curiosamente, vários estudos relataram que a combinação de aspirina com óleos de peixe tem um benefício clínico positivo no tratamento da periodontite (EL-SHARKAWY et al., 2010; ELKHOULI, 2011; NAQVI et al., 2014; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). A adição de aspirina ao regime de tratamento é baseada em sua capacidade de aumentar significativamente a produção de resolvinas mais estáveis (SERHAN et al., 2008; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). Em modelos animais, foi demonstrado que a resolvina E1 tem a capacidade de regular a inflamação no tecido em nível celular (HASTURK et al., 2007; BARTOLD, VAN DYKE, 2017).

A combinação de terapias anti-inflamatórias e antibacterianas é digna de consideração. A azitromicina, por exemplo, possui não apenas efeitos antibacterianos, como também propriedades anti-inflamatórias consideráveis (BARTOLD et al., 2013; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). Uma meta-análise concluiu que a azitromicina usada como adjuvante à terapia não cirúrgica melhora significativamente a eficácia da terapia periodontal na redução da profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e ganho de nível clínico de inserção, particularmente nos locais de profundidade de sondagem inicialmente profunda (ZHANG, ZHENG, BIAN, 2015; BARTOLD, VAN DYKE, 2017). No entanto, deve-se ter cuidado no uso de azitromicina, devido ao potencial de alterar permanentemente a composição do microbioma do hospedeiro em outros locais do corpo (RAY et al., 2012; BARTOLD, VAN DYKE, 2017).

Estudos também apontam o uso de bactérias benéficas como terapias moduladoras do hospedeiro adjuvantes no tratamento da periodontite. Kobatake et al. (2019) mostraram que *Lactobacillus helveticus* SBT2171 (LH2171), uma das várias espécies de bactérias ácido lácticas, regula positivamente a produção de  $\beta$ -defensinas em células epiteliais orais. As  $\beta$ -defensinas, produzidas principalmente em células epiteliais, são reconhecidas como um dos principais peptídeos antimicrobianos em mamíferos, incluindo humanos. Além disso, nesse mesmo estudo, o LH2171 reduziu o aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, induzida por estimulação de *P. gingivalis* em células epiteliais gengivais. Messoria et al. (2016) demonstraram efeitos benéficos adicionais de probióticos administrados sistemicamente (*Bacillus subtilis* e *Bacillus licheniformis*), como terapia adjunta à raspagem e alisamento radicular (RAR). Gatej et al. (2018) avaliaram o papel do

*Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), administrado via inoculação oral ou gavagem oral anteriormente e durante a indução de periodontite experimental em camundongos e concluíram que o LGG suprimiu efetivamente a perda óssea. Segundo uma revisão de literatura desse mesmo grupo de pesquisadores, a administração de probióticos com propriedades moduladoras de inflamação é uma das novas abordagens consideradas para lidar com o desequilíbrio bacteriano e prevenir a perda óssea em doenças periodontais. Esta abordagem poderia oferecer uma opção de prevenção ou tratamento fácil de usar, de baixo risco e baixo custo para obter saúde periodontal (GATEJ et al., 2017).

## 2.3 Probióticos

Probióticos (PROBs) são micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício de saúde ao hospedeiro (HILL et al., 2014). PROBs têm muitas influências positivas na criação de melhor saúde bucal. Eles lutam contra a formação de placas e em seu ecossistema complexo, comprometem e intervêm nas ligações bacterianas (SUDHAKAR REDDY et al., 2011). Os PROBs competem com patógenos por nutrientes ou locais de adesão, levam à morte ou inibem o crescimento de patógenos por meio da produção de bacteriocinas ou outros produtos, melhoram a integridade da barreira intestinal e aumentam a produção de mucina, modulam a proliferação celular e apoptose e estimulam e modulam o sistema imunológico da mucosa (ZHANG et al., 2018). Quando administrados por via oral, os PROBs podem produzir benefícios tanto localmente, por meio da passagem pela cavidade bucal, como sistemicamente, por meio da modulação do microbioma intestinal e da resposta imunológica (FOUREAUX et al., 2014; ESLAMI et al., 2020; KASSAIAN et al., 2020). Além disso, têm a capacidade de regular a permeabilidade e também de desenvolver colônias na microflora oral com espécies menos patogênicas (SUDHAKAR REDDY et al., 2011). Os efeitos da administração de PROBs tem sido amplamente investigados na prevenção e tratamento das doenças periodontais nos últimos anos (KURU et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017; INVERNICI et al., 2018; MYNENI et al., 2020; NGUYEN et al., 2020; GHEISARY et al., 2022; WANG et al., 2022; ZHANG, DING, GUO, 2022).

A resistência antimicrobiana em patógenos bacterianos é um desafio mundial associado a alta morbidade e mortalidade (AKOVA, 2016; FRIERI, KUMAR, BOUTINC, 2017). Existem desafios no combate a infecções bacterianas e doenças associadas e a atual escassez de medicamentos eficazes, a falta de medidas de prevenção bem-sucedidas e apenas alguns novos antibióticos em desenvolvimento clínico exigirão o desenvolvimento de novas opções de tratamento e terapias antimicrobianas alternativas (MÜHLEN, DERSCH, 2016; FRIERI, KUMAR, BOUTINC, 2017). O biofilme microbiano patogênico é considerado um desafio mundial devido à resistência antibiótica inerente conferida por seu estilo de vida. Por viver em uma comunidade em situação clínica, os organismos microbianos são responsáveis por casos graves e perigosos de infecção. O combate a essa organização de células geralmente requer altas doses de antibióticos por um período prolongado, e essas abordagens freqüentemente falham, contribuindo para a persistência da infecção (RIBEIRO et al., 2016; FRIERI, KUMAR, BOUTINC, 2017). O tratamento de infecções de biofilme com antibióticos permanece um quebra-cabeça, embora tenha havido progresso na pesquisa de biofilme (HENGZHUANG, HOIBY, CIOFU, 2014; FRIERI, KUMAR, BOUTINC, 2017).

### **2.3.1 Probióticos no tratamento da doença periodontal**

Levando em consideração as duas principais estratégias de tratamento das doenças periodontais, ou seja, a eliminação de patógenos específicos e a supressão de uma resposta imunoinflamatória destrutiva do hospedeiro (STAMATOVA, MEURMAN, 2009), a terapia probiótica pode proporcionar vantagens por apresentar ação tanto microbiológica como imunomoduladora. Os PROBs podem ser uma ferramenta útil no tratamento da inflamação e dos sintomas clínicos da periodontite, principalmente em indivíduos de alto risco.

Com base em estudos realizados em animais e humanos, o uso de PROBs tem emergido como monoterapia ou terapia adjunta potencial no tratamento da PE (MEURMAN & STAMATOVA, 2007; MAEKAWA, HAJISHENGALLIS, 2014). Maekawa & Hajishengallis (2014) demonstraram, em estudo realizado em camundongos, que o tratamento tópico com o probiótico *Levilactobacillus brevis* CD2 inibiu a inflamação periodontal e perda óssea na periodontite experimental (PE).

Concluíram que esse probiótico pode inibir a PE através dos efeitos modulatórios sobre a resposta do hospedeiro e a microbiota periodontal (MAEKAWA, HAJISHENGALLIS, 2014). Resultados similares foram obtidos por Garcia et al. (2016) quando utilizaram o probiótico *Saccharomyces cerevisiae* como monoterapia ou terapia adjunta local à RAR.

Diversos estudos clínicos controlados, em pacientes com gengivite e periodontite, demonstraram benefícios da terapia probiótica, sendo que as cepas e dosagens utilizadas, formas e duração de administração variaram bastante entre os estudos (SLAWIK et al., 2011; TEUGHELIS et al., 2013; İNCE et al., 2015; LEE et al., 2015; TEKCE et al., 2015; MORALES et al., 2016; SCHLAGENHAUF et al., 2016; KURU et al., 2017; MONTEIRO et al., 2017; IKARAM et al., 2019; PELEKOS et al., 2020; LALEMAN et al., 2020; MINIC et al., 2021; RANJITH et al., 2022). *Lactobacillus (L.)* são espécies de bactérias ácido lácticas, Gram-positivas, encontradas em diversos meios (alimentos, vegetais e esgoto) e em humanos (cavidade bucal, intestino e vagina) (PRESCOTT, HARLEY, KLEIN, 2002). Espécies de *L.* são geralmente não patogênicas e têm sido utilizadas como PROBs. Certas espécies de *L.* podem ter papel importante na manutenção da saúde por estimular a imunidade natural e contribuir para o equilíbrio da microflora em vários habitats (PARVEZ et al., 2006; MEURMAN, STAMATOVA, 2007). Estudos clínicos têm demonstrado que *L.* podem ser usados como PROBs para melhorar a saúde periodontal (MATSUOKA et al., 2006; MEURMAN, STAMATOVA, 2007; SHIMAUCHI et al., 2008; TEKCE et al., 2015; PENALA et al., 2016; INVERNICI et al., 2018; LALEMAN et al., 2020; PATYNA et al., 2021; MINIC et al., 2021). Cepas probióticas de *L.* foram úteis na redução da inflamação gengival, bem como nos níveis de micro-organismos patogênicos na saliva e na placa subgengival em modelos *in vitro* (MATSUOKA et al., 2006; KRASSE et al., 2006; TEANPAISAN, PIWAT, DAHLÉN, 2011).

## 2.4 Prebióticos

Prebióticos (PREBs) são substratos não viáveis que servem como nutrientes para micro-organismos benéficos abrigados pelo hospedeiro, incluindo micro-organismos comensais ou cepas probióticas administradas (GIBSON et al.

2017; MONTEAGUDO-MERA et al., 2019). O uso de PREBs almeja mudanças em qualquer ecossistema microbiano do hospedeiro, não somente do intestino, por meio de sua utilização seletiva por micro-organismos hospedeiros vivos (MONTEAGUDO-MERA et al., 2019).

A função dos PREBs é aumentar o crescimento e a atividade de organismos benéficos e, simultaneamente, suprimir o crescimento e a atividade de bactérias potencialmente deletérias. O objetivo da ingestão de PREBs é, principalmente, alterar a densidade da população microbiana (MEURMAN, STAMATOVA, 2007; SUDHAKAR REDDY et al., 2011). Os PREBs também estão envolvidos no aumento da biodisponibilidade e absorção de minerais, redução de alguns fatores de risco para doenças cardiovasculares e promoção de saciedade e perda de peso (POKUSAEVA, FITZGERALD, SINDEREN, 2011; KERRY et al., 2018). Além disso, existem diferentes mecanismos de ação através dos quais PREBs e PROBs podem afetar a saúde humana, como inibição de bactérias patogênicas, efeitos imunomoduladores, estimulação da função de barreira e função metabólica (GUARNER et al. 2012; MONTEAGUDO-MERA et al., 2019). O mecanismo primário de ação dos PREBs é considerado indireto; isto é, facilitando a proliferação de componentes benéficos da microbiota residente (GIBSON, MCCARTNEY, RASTALL, 2005; HATHAWAY-SCHRADER, NOVINCE, 2021).

Alguns dos PREBs comuns mais conhecidos incluem propriedades bifidogênicas de insulina, oligofrutose e fruto-oligossacarídeos (FOS) produzidos sinteticamente a partir de sacarose, bem como oligossacarídeos contendo galactose e xilose (HUTKINS et al., 2016; TANAKA et al., 1983; KERRY et al., 2018). No entanto, PREBs podem ser obtidos naturalmente de fontes como vegetais, frutas e grãos, consumidos em nossa rotina diária (KERRY et al., 2018). Além de serem naturalmente encontrados em abundância em certas frutas como banana, espargos, alho, tomate e trigo cebola (SUDHAKAR REDDY et al., 2011).

#### **2.4.1 Prebióticos no tratamento da doença periodontal**

Houve um aumento recente em estudos avaliando PREBs e seus efeitos na saúde e doença periodontal. Um estudo *in vitro* que rastreou vários candidatos prébióticos, identificou que a N-acetil-D-manosamina é capaz de promover a

formação de biofilme de *Streptococcus mitis* e *Streptococcus sanguinis* sem influenciar cepas patogênicas (SLOMKA et al., 2017; HATHAWAY-SCHRADER, NOVINCE, 2021). De Oliveira Silva et al. (2017) utilizaram beta-glucanos como uma intervenção prebiótica na periodontite experimental em ratos e os resultados obtidos demonstraram que o tratamento com beta-glucanos reduziu a perda óssea alveolar e a expressão da IL-10. Levi et al (2018) utilizaram o mananoligossacarídeo no desenvolvimento da PE em ratos e concluíram que a administração do prebiótico reduziu a perda óssea alveolar e diminuiu os índices de IL-10, Interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .

## **2.5. Simbióticos**

Os simbióticos podem ser definidos como associações de PROBs e PREBs que afetam benéficamente o hospedeiro, aumentando a implantação e a sobrevivência de suplementos alimentares microbianos vivos no trato gastrointestinal do hospedeiro (ANDERSSON et al., 2001; FRANCIS et al., 2019). Sendo assim, simbióticos têm propriedades probióticas e prebióticas e surgiram com o objetivo de superar possíveis dificuldades na sobrevivência dos PROBs no trato gastrointestinal (RIOUX, MADSEN, FEDORAK, 2005; MARKOWIAK, SLIZEWSKA 2017). Portanto, uma combinação adequada de ambos os componentes em um único produto deve garantir um efeito superior, em comparação com a atividade do probiótico ou prebiótico isoladamente (BENGMARK, 2005; PANESAR et al., 2009; MARKOWIAK, SLIZEWSKA 2017).

Além disso, um efeito aditivo e sinérgico pode ser fornecido por simbióticos na melhoria das condições de saúde bucal (FRANCIS et al., 2019). Os oligossacarídeos, por exemplo, são considerados PREBs com capacidade de aumentar a adesão de cepas probióticas, sugerindo que o desenvolvimento de novos produtos simbióticos pode ser uma ferramenta potencial para aumentar o tempo de residência de bactérias probióticas (CELEBIOGLU et al. 2017; MONTEAGUDO-MERA et al., 2019). Quanto à sua eficácia terapêutica, as propriedades desejáveis dos simbióticos incluem efeitos antibacterianos, anticancerígenos e antialérgicos. Simbióticos também podem ser altamente eficientes na prevenção da osteoporose, redução dos níveis de gordura e açúcar no

sangue, regulação do sistema imunológico e tratamento de distúrbios cerebrais associados à função hepática anormal (PANDEY, NAIK, BABU, 2015; MARKOWIAK & SLIZEWSKA, 2017).

### 3 METODOLOGIA

Os artigos utilizados nesta revisão foram selecionados com base em pesquisas realizadas nas bases de dados eletrônicas *Public Medline* (PubMed) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). Os termos de busca utilizados foram *periodontal diseases* ou *periodontitis* (MeSH Terms), *probiotics* (MeSH Terms), *prebiotics* (MeSH Terms) e *synbiotics* (MeSH Terms). Foram incluídos artigos classificados como “estudos clínicos” e “estudos experimentais em animais” no período entre janeiro de 2011 a maio de 2022. Apenas artigos publicados em inglês, com textos completos disponíveis condizentes com a temática proposta, foram considerados. Revisões de literatura ou sistemáticas foram consideradas para obtenção de informações básicas e de apoio.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Estudos pré-clínicos

Informações sumarizadas dos estudos pré-clínicos encontrados sobre o uso de probióticos e prebióticos na periodontite experimental estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2. Não foram encontrados estudos pré-clínicos na literatura sobre o uso de simbióticos no tratamento da PE.

**Tabela 1 – Probióticos em modelos animais de PE**

(continua)

Estudo	Espécie animal (n)	Modelo experimental da PE	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Messora et al., 2013	32 ratos	Ligadura	<i>Bacillus subtilis</i> (CH 201): $1,5 \times 10^8$ UFC/ml/dia; água; 44 dias	A suplementação com PROB reduz a perda de inserção e a perda óssea alveolar em ratos com PE, além de proteger o intestino delgado de mudanças reativas induzidas pela PE.
Foureaux et al., 2014	64 ratos	Ligadura	<i>Bacillus subtilis</i> (CH201): $1,5 \times 10^8$ UFC/ml/dia; água; 44 dias	A terapia probiótica pode reduzir a destruição tecidual resultante da PE em ratos estressados.
Maekawa; Hajishengallis, 2014	6 camundongos	Ligadura	<i>Levilactobacillus brevis</i> (CD2): $8,2 \times 10^5$ UFC/ml <sup>3</sup> ; irrigação local; 6 dias	O CD2 pode inibir a PE através de efeitos moduladores na resposta do hospedeiro e na microbiota periodontal.

Tabela 1 – Probióticos em modelos animais de PE

(continuação)

Estudo	Espécie animal (n)	Modelo experimental da PE	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Oliveira et al., 2016	32 ratos	Ligadura	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (HN019): $1,9 \times 10^9$ UFC/ml/dia; Solução salina tamponada com fosfato+ carboximetilcelulose; 7 dias	O uso tópico do HN019 promoveu efeito protetor contra a perda óssea alveolar e do tecido conjuntivo atribuídos à PE em ratos, modificando parâmetros imunoinflamatórios e microbiológicos.
Messora et al., 2016	24 ratos	Ligadura	<i>Bacillus subtilis</i> (DSM 5750) + <i>Bacillus lichieniformis</i> (DSM 5749): $1,5 \times 10^8$ UFC/ml/dia; água; 44 dias	A suplementação com espécies de <i>Bacillus</i> promoveu efeito protetor contra a perda óssea e melhora dos efeitos da RAR no tratamento da PE em ratos.
Garcia et al., 2016	72 ratos	Ligadura	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> : $6 \times 10^7$ UFC/ml/dia; irrigação local; 3 dias	Quando utilizado como monoterapia ou como um adjuvante, o PROB foi efetivo no controle da PE em ratos. O uso local do PROB não resultou em efeitos adversos nos tecidos periodontais.
Ricoldi et al., 2017	32 ratos	Ligadura	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (HN019); $10^8$ UFC/ml/dia; leite; 15 dias	HN019 pode ter um papel favorável no tratamento da PE em ratos como adjunto a RAR.
Kobayashi et al., 2017	108 camundongos	Inoculação oral	<i>Lactobacillus gasseri</i> SPT255 (LG2055); $1 \times 10^9$ UFC/200µl/dia; solução de trealose; 5 semanas	O tratamento com LG2055 reduziu significativamente a perda óssea alveolar, a desorganização do ligamento periodontal e a colonização bacteriana por <i>P. gingivalis</i>

Tabela 1 – Probióticos em modelos animais de PE

(continuação)

Estudo	Espécie animal (n)	Modelo experimental da PE	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Gatej et al., 2018	36 camundongos	Inoculação oral	<i>Lactoseibacillus rhamnosus</i> GG (LGG); $2 \times 10^9$ UFC/ml/dia; solução salina tamponada com fosfato + carboximetilcelulose; 44 dias	O uso do LGG suprimiu efetivamente a perda óssea em um modelo de PE em camundongo independentemente do modo de administração (inoculação oral ou gavagem oral).
Kim et al., 2020	90 camundongos	Ligadura	<i>Weisella cibaria</i> CMU: $2 \times 10^9$ UFC/ml/dia; PBS; 14 dias	<i>W. cibaria</i> CMU reduziu a destruição do tecido periodontal por meio da regulação de citocinas inflamatórias e redução de bactérias orais da PE.
Miessi et al., 2020	54 ratos	Ligadura	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> : 0,16 mL/2 dias; irrigação local/gavagem oral; 6 dias	O uso sistêmico de <i>L. reuteri</i> reduziu a inflamação e favoreceu o reparo dos tecidos periodontais, enquanto o uso local deste como terapia periodontal adjuvante em animais submetidos à quimioterapia com 5-fluorouracil não mostrou benefícios no controle da perda óssea.

Tabela 1 – Probióticos em modelos animais de PE

(conclusão)

Estudo	Espécie animal (n)	Modelo experimental da PE	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Cardoso et al., 2020	32 ratos	Ligadura	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (HN019): $1,5 \times 10^9$ UFC/ml/dia; água deionizada; 39 dias	A administração sistêmica de HN019 promoveu efeito protetor contra a destruição do tecido periodontal, diminuindo a perda óssea e os níveis dos mediadores inflamatórios, bem como aumentando a proporção de bactérias compatíveis com saúde periodontal, em ratos com artrite reumatóide experimental e PE
Vieira et al., 2021	36 ratos	Ligadura	<i>Lactobacillus kefir</i> : 0,7ml/dia; leite; 39 dias	O leite contendo <i>L. kefir</i> tem efeitos anti-inflamatórios e antirreabsortivos na PE em ratos.
Choi et al., 2021	32 ratos	Ligadura	<i>Lactobacillus curvatus</i> (SMFM2016-NK) + <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> GG; 10ml/kg/dia; leite fermentado; 28 dias	O leite fermentado contendo SMFM2016-NK + LGG pode aliviar a inflamação periodontal e intestinal de ratos com PE, alterando a microbiota oral e intestinal.
Oliveira et al., 2022	32 ratos	Ligadura	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> cepa (HN019) $1.9 \times 10^9$ UFC/ml/dia; leite e água; 28 dias	O uso do leite como veículo potencializou os efeitos protetores da HN019 em ratos com PE e sem debridamento mecânico.
Jia et al., 2022	18 ratos	Inoculação oral	<i>Lactobacillus helveticus</i> $10^8$ UFC/m/dia; solução oral; 14 dias	<i>L. helveticus</i> pode reduzir a reabsorção óssea alveolar e a infiltração de células inflamatórias, aumentando a expressão de $\beta$ defensinas e diminuindo o número de <i>A.actinomycescomitans</i> , prevenindo assim a periodontite.

UFC: unidade formadora de colônia

Tabela 2 – Prebióticos em modelos animais de PE

Estudo	Espécie animal (n)	Modelo experimental da PE	Prebiótico: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Kim et al., 2012	42 ratos	Ligadura	$\beta$ -glucano derivado de <i>Aureobasidium pullulans</i> SM 2001 (Polycan): 5 ml/kg/dia; água destilada; 10 dias	O tratamento oral com Polycan inibe efetivamente a perda óssea alveolar em ratos com PE, devido ao efeito antioxidante.
Levi et al., 2018	40 ratos	Ligadura	Mannan-oligosacarídeo (MOS) derivado de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> : 1g/kg/dia; ração; 44 dias	A administração oral de MOS promove efeito protetor contra a perda óssea alveolar causada pela PE em ratos, modificando parâmetros histológicos e imunoinflamatórios, além de proteger o intestino.
Souza Filho et al., 2018	24 ratos	Ligadura	Polissacarídeo da goma do caju; 50 e 150 mg/kg/dia; gel tópico; 20 dias	O polissacarídeo da goma do caju representa um potencial fármaco adjuvante para o tratamento da PE e possível fonte de novas descobertas biotecnológicas.
Silva et al., 2017	48 ratos	Ligadura	$\beta$ -glucano: 30mg/kg/dia; gavagem; 28 dias	A ingestão de $\beta$ -glucano reduziu o perfil inflamatório sistêmico, preveniu a perda óssea alveolar e melhorou a função das células $\beta$ em animais diabéticos com PE.
Silva et al., 2021	60 ratos	Ligadura	$\beta$ -glucano: 50mg/kg/dia; gavagem; 4 semanas	O tratamento com $\beta$ -glucano reduziu efetivamente a perda óssea na doença periodontal e atrasou a disfunção endotelial da artéria coronária de ratos.

## 4.2 Estudos clínicos

Informações sumarizadas dos estudos clínicos encontrados sobre o uso de probióticos e simbióticos estão apresentadas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente. Ainda não existem estudos clínicos randomizados publicados na literatura sobre o uso de prebióticos no tratamento da periodontite.

**Tabela 3 – Probióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados**

(continua)

Estudo	Tipo de participante (n)	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Teughels et al., 2013	30 adultos	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> : $10^8$ UFC/mg/dia; pastilha; 12 semanas	A administração oral de pastilha de <i>L. reuteri</i> pode ser útil como um adjunto à RAR na periodontite crônica (PC). O grupo teste (RAR + <i>L. reuteri</i> ), apresentou maior redução de profundidade de bolsa e ganho de inserção clínica, em bolsas moderadas e profundas, que o grupo controle (RAR somente).
Vicario et al., 2013	20 adultos	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> : (ATCC 55730 e ATCCPTA 5289): $2 \times 10^8$ UFC/mg/dia; pastilha; 30 dias	A administração oral de <i>L. reuteri</i> melhorou os resultados clínicos (profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e índice de placa) a curto prazo em pacientes não fumantes com PC em estágio inicial a moderado.
Szkaradkiewicz et al., 2014	38 adultos	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> : $10^8$ UFC/mg/dia; pastilha; 2 semanas	A administração oral de <i>L. reuteri</i> induziu redução significativa de citocinas pró-inflamatórias e melhora dos parâmetros clínicos (sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica) na maioria dos pacientes com PC

Tabela 3 – Probióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados

(continuação)

Estudo	Tipo de participante (n)	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Laleman et al., 2015	48 adultos	<i>Streptococcus oralis</i> (KJ3), <i>Streptococcus uberis</i> (KJ2) e <i>Streptococcus rattus</i> (JH145): 10 <sup>8</sup> UFC/pastilha; pastilhas; 12 semanas	Nenhuma diferença significativa nos parâmetros clínicos (sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica relativa) foi observada com a administração oral de espécies de <i>Streptococcus</i> após RAR em pacientes com periodontite, quando comparada com a administração de placebo.
Tekce et al., 2015	40 adultos	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> : (dose não informada); pastilha; 3 semanas	Pastilhas contendo <i>L. reuteri</i> podem atuar como agente adjuvante útil para desacelerar a recolonização e melhorar os parâmetros clínicos da PC (índice de placa, índice gengival, sangramento à sondagem e profundidade de sondagem).
Ince et al., 2015	30 adultos	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> : pastilha; 3 semanas	Pastilhas contendo <i>L. reuteri</i> podem ser um suplemento útil, após RAR, em bolsas moderadamente profundas em pacientes com PC. Foram observadas diferenças significativas nos índice de placa, índice gengival, sangramento à sondagem e profundidade de sondagem após a administração de pastilhas probióticas, quando comparadas às pastilhas controle.

Tabela 3 – Probióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados

(continuação)

Estudo	Tipo de participante (n)	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Iwasaki et al., 2016	39 adultos	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> L-137 (HK L-137): cápsula; 12 semanas	O consumo diário de HK L-137 pode diminuir a profundidade de sondagem de bolsas periodontais em pacientes sob terapia periodontal de suporte.
Morales et al., 2016	28 adultos	<i>Lactiseibacillus rhamnosus</i> (SP1): $2 \times 10^7$ UFC/mg/dia; sachês água; 12 semanas	O uso adjunto de SP1 à RAR resultou em melhoras clínicas (índice de placa, sangramento à sondagem e nível de inserção clínica) similares às obtidas com RAR somente. Com relação à profundidade de sondagem, houve maior redução no uso do SP1 do que somente com RAR.
Penala et al., 2016	32 adultos	<i>Ligilactobacillus salivarius</i> e <i>Limosilactobacillus reuteri</i> : $2 \times 10^9$ UFC/mg/dia; enxaguatório bucal; 14 dias	O uso adjuvante de PROB resultou em benefícios clínicos em termos de redução de profundidade de bolsas moderadas e reduziu parâmetros de halitose.
Invernici et al., 2018	41 adultos	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (HN019): $10^8$ UFC/mg/dia; pastilha; 30 dias	O uso do HN019, como um adjunto à RAR, promoveu benefícios clínicos (índice de placa, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica), microbiológicos e imunológicos adicionais no tratamento da PC.

Tabela 3 – Probióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados

(continuação)

Estudo	Tipo de participante (n)	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Tobita et al., 2018	16 adultos	<i>Lactobacillus crispatus</i> (KT-11): $0,4 \times 10^{10}$ UFC/mg/dia; pastilha; 4 semanas	O consumo diário de KT-11 pode prevenir a doença periodontal através de melhora nas condições bucais (quantidade dos principais periodontopatógenos na saliva, escore de placa, condições gengivais e nível de fluido da mucosa oral).
Oda et al., 2019	23 adultos	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> (L8020): $2 \times 10^7$ UFC/g; iogurte; 90 dias	O L8020 diminuiu o índice de inserção marginal papilar, índice gengival e profundidade de sondagem em indivíduos com deficiência intelectual, podendo assim reduzir os riscos de doença periodontal nos mesmos.
Invernici et al., 2020	30 adultos	<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> (HN019): $2 \times 10^9$ UFC/mg/dia; pastilha; 30 dias	As propriedades imunológicas e antimicrobianas do HN019 tornaram-no um probiótico potencial para ser usado como adjunto à RAR em pacientes com PC generalizada. O grupo teste, tratado com HN019, apresentou menor índice de placa e menor sangramento gengival marginal, além de reduzir a adesão de <i>P. Gingivalis</i> às células epiteliais bucais, quando comparado ao controle.

Tabela 3 – Probióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados

(continuação)

Estudo	Tipo de participante (n)	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Pelekos et al., 2020	59 adultos	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> (DSM17938 e ATCC PTA5289): 2 x 10 <sup>8</sup> UFC/dia; pastilha; 28 dias	A administração a curto prazo de <i>L. reuteri</i> como adjunto à RAR melhorou os parâmetros clínicos periodontais (profundidade de sondagem e nível de inserção clínica) em molares com bolsas com profundidade de sondagem ≥ 5 mm.
Laleman et al., 2020	39 adultos	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> (DSM 17938 e ATCC PTA 5289): 2 x 10 <sup>8</sup> UFC/dia; pastilha; 12 semanas	O consumo adjuvante de pastilhas contendo <i>L. reuteri</i> após RAR, em pacientes com periodontite, melhorou a redução da profundidade de sondagem, sem impacto na colonização das bolsas com periodontopatógenos.
Patyna et al., 2021	48 adultos	<i>Levilactobacillus brevis</i> 6 x 10 <sup>9</sup> UFC UFC/ dia; aplicação local 16 semanas <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> : 1,2X10 <sup>9</sup> UFC/dia; pastilhas; 16 semanas	A combinação RAR + desinfecção ativada por luz (DAL) + terapia probiótica levou a melhorias adicionais nos parâmetros inflamatórios periodontais (sangramento à sondagem, índice gengival simplificado) e parâmetros microbiológicos, quando comparada ao tratamento somente com RAR ou com RAR + DAL.
Minic et al., 2021	80 adultos	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 10 <sup>7</sup> UFC, <i>Bifidobacterium infantis</i> 10 <sup>7</sup> UFC, <i>Enterococcus faecium</i> 10 <sup>6</sup> UFC/dia; aplicação local; 5 dias	Aplicação tópica desses PROBs, em combinação com RAR, levou a melhorias nos parâmetros clínicos (profundidade de bolsa periodontal, sangramento à sondagem e índice de placa) em pacientes com periodontite.

**Tabela 3 – Probióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados**  
(conclusão)

Estudo	Tipo de participante (n)	Cepa probiótica: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Ranjith et al., 2022	60 adultos	Lactobacillus acidophilus, <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Saccharomyces boulardii</i> 1,25 x 10 <sup>9</sup> UFC; aplicação tópica de 1g de sachê de pó em 20 ml de água destilada 2x/dia; 30 dias	A administração de probióticos melhorou significativamente os parâmetros periodontais (índice gengival, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica), aumentou o nível de Imunoglobulina A e o pH salivares em pacientes com estágio II de periodontite.

UFC: unidade formadora de colônia; Periodontite crônica (PC); *Bifidobacterium* (B)

**Tabela 4 – Simbióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados**  
(continua)

Estudo	Tipo de participante (n)	Simbiótico: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Murugesan et al., 2018	60 adultos	<i>Enterococcus faecalis</i> : 3 x 10 <sup>7</sup> UFC; <i>Clostridium butyricum</i> : 2 x 10 <sup>6</sup> ; <i>Bacillus mesentericus</i> : 1 x 10 <sup>6</sup> ; <i>Lb. sporogenes</i> : 5 x 10 <sup>7</sup> ; S. faecalis T-110 JPC - 30 milhões, C. butyricum TO-A - 2 milhões e B. mesentericus TO-A JPC - 1 milhão; pastilha; 2 x / dia; 8 semanas	A coadministração de pastilha simbiótica com a terapia periodontal padrão melhorou os parâmetros clínicos (profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, índice de higiene bucal e sangramento à sondagem) em pacientes com a então denominada periodontite agressiva.

Tabela 4 – Simbióticos em estudos clínicos periodontais controlados randomizados

(conclusão)

Estudo	Tipo de participante (n)	Simbiótico: dose; veículo; tempo de administração	Conclusão
Bazyar et al., 2020	47 adultos	<i>Lactobacillus acidophilus</i> UBLA-34: $2 \times 10^9$ UFC <i>Lactocaseibacillus casei</i> : $7 \times 10^9$ UFC <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> : $1.5 \times 10^9$ UFC <i>Lactobacillus bulgaricus</i> : $2 \times 10^8$ UFC <i>Bifidobacterium breve</i> ; $2 \times 10^9$ UFC <i>Bifidobacterium longum</i> : $7 \times 10^9$ UFC <i>Streptococcus thermophilus</i> : $1.5 \times 10^9$ UFC Fruto-oligossacarídeo: 100mg; cápsula; 8 semanas	A suplementação simbiótica com terapia periodontal não cirúrgica (RAR) pode ser benéfica na melhora do estado inflamatório, antioxidante e periodontal (nível de inserção clínica, profundidade de bolsa, sangramento à sondagem e índice de placa) em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 com PC.

UFC: Unidade Formadora de Colônia; PC: periodontite crônica

## 5 DISCUSSÃO

Durante as últimas décadas, estudos investigando o papel do micro-organismos que habitam o corpo humano em diferentes cenários têm demonstrado o grande potencial de modulá-los para tratar e prevenir doenças. Entre as aplicações mais importantes, os PROBs têm sido usados por mais de um século para tratar infecções e inflamações. Apesar do uso benéfico de outros PROBs, espécies de *Lactobacillus* (*L.*) e *Bifidobacterium* são as mais frequentemente utilizadas, e têm sido efetivas como uma opção terapêutica no tratamento/prevenção de cáries dentais, doenças periodontais, infecções urogenitais e gastrointestinais. Além disso, como o trato gastrointestinal abriga uma grande diversidade de espécies microbianas que diretamente ou indiretamente modulam o metabolismo e a resposta imune do hospedeiro, a influência da microbiota intestinal, um dos alvos das terapias usando PROBs, sobre a biologia das células imunes pode ser explorada para tratar desordens inflamatórias ou doenças imunológicas. Assim, não é surpreendente que os PROBs têm apresentado resultados promissores na modulação de doenças inflamatórias humanas, tais como o diabetes tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatóide e doença inflamatória intestinal, entre outras. No entanto, os mecanismos de ação precisos da maioria dessas cepas probióticas ainda não foram fundamentalmente esclarecidos, especialmente em estudos em humanos. (SALES-CAMPOS, SOARES, OLIVEIRA, 2019).

A maioria dos artigos selecionados na presente revisão utilizou cepas probióticas da espécie *L.*, tanto em estudos pré-clínicos (MAEKAWA, HAJISHENGALLIS et al., 2014; KOBAYASHI et al., 2017; INVERNICI et al., 2017; GATEJ et al., 2018; ODA et al., 2019; MIESSI et al., 2020; PELEKOS et al., 2020; VIEIRA et al., 2021; PATYNA et al., 2021, CHOI et al. 2021, JIA et al. 2022), como em estudos clínicos (TEUGHELIS et al. 2013; VICARIO et al. 2013; SZKARADKIEWICZ et al. 2014; TEKCE et al. 2015; INCE et al. 2015; IWAZAKI et al. 2016; MORALES et al. 2016; PENALA et al. 2016; TOBITA et al. 2018; ODA et al. 2019; PELEKOS et al. 2020; LALEMAN et al. 2020; BAZYAR et al. 2020; PATYNA et al. 2021; MINIC et al. 2021; RANJITH et al. 2022). É provável que as espécies de *L.* foram selecionadas nesses estudos devido à presença das mesmas na flora humana normal e ao emprego dessas espécies em terapias probióticas já existentes

para humanos, principalmente para distúrbios gastrointestinais (RAFF et al., 2012; SALES-CAMPOS, SOARES, OLIVEIRA, 2019).

Estudos pré-clínicos validados, tais como o uso de modelos animais com PE, podem proporcionar novos dados importantes sobre a segurança e a eficácia de PROBs (MESSORA et al., 2017), especialmente quando novas cepas estão sendo investigadas para o tratamento periodontal. Nos estudos que utilizaram como veículo a água (MESSORA et al., 2013; FOUREAUX et al., 2014; MESSORA et al., 2016; CARDOSO et al., 2020) ou o leite (RICOLDI et al., 2017; VIEIRA et al., 2021; CHOI et al., 2021), foi difícil determinar exatamente a quantidade ingerida de cepas probióticas por cada animal (GATEJ et al., 2017). No entanto, os resultados vantajosos desses estudos foram similares aos encontrados naqueles com métodos de melhor controle da quantidade de cepas probióticas administrada, tais como a irrigação local (OLIVEIRA et al., 2016; GATEJ et al., 2018; KIM et al., 2020; KOBAYASHI et al., 2017). Na maioria dos artigos selecionados nesta revisão, o modelo de PE induzida por ligadura foi o método mais utilizado (MESSORA et al., 2013; FOUREAUX et al., 2014; MEAKAWA, HAJISHEGALIS, 2014; OLIVEIRA et al., 2016; MESSORA et al., 2016; GARCIA et al., 2016; RICOLDI et al., 2017; KIM et al., 2020; MIESSI et al., 2020; CARDOSO et al., 2020; VIEIRA et al., 2021; CHOI et al., 2021; OLIVEIRA et al. 2022). Nesse tipo de modelo experimental, a lesão mecânica causada pela ligadura nos tecidos periodontais pode agravar a destruição periodontal (MOLON et al., 2013; GATEJ et al., 2017). Contudo, mesmo com a extensa destruição dos tecidos periodontais induzida por esse método, todos os estudos analisados demonstraram um significativo efeito protetor do uso de probióticos contra a perda óssea.

Algumas limitações associadas ao uso da terapia probiótica têm fomentado a busca por outras estratégias funcionais capazes de modular a ecologia do biofilme oral. Alguns estudos clínicos demonstraram a permanência da cepa probiótica por até 60 dias após a interrupção da administração da mesma, em pacientes com PE (TEKCE et al., 2015; INVERNICI et al., 2018). Pelo conhecimento atual, é muito provável que a permanência dos PROBs na cavidade bucal seja temporária. Portanto, uma abordagem potencial para promover a saúde bucal é por meio do estímulo nutricional de bactérias benéficas indígenas, com a utilização de PREBs (SLOMKA et al., 2017). Dentre os artigos selecionados nesta revisão, a

maioria utilizou o prebiótico  $\beta$ -glucano (Kim et al., 2012; Silva et al., 2017; Silva et al., 2021). O  $\beta$ -glucano foi capaz de reduzir a reabsorção óssea alveolar associada à doença periodontal (SILVA et al., 2015; SILVA et al., 2021), apresentando atividade anti-inflamatória e antioxidante (KOFUJI et al., 2012; SILVA et al., 2021). Autores relataram que o efeito dos  $\beta$ -glucanos na perda óssea alveolar está relacionado às interações com receptores específicos em leucócitos localizados nos tecidos da mucosa (LUHM et al., 2006; SILVA et al., 2017), bem como aos seus efeitos neutralizantes contra endotoxinas bacterianas (SANDVIK et al., 2007; SILVA et al., 2017). A funcionalidade dos  $\beta$ -glucanos na modulação da resposta imune ou metabólica pode ser influenciada por sua origem. Assim,  $\beta$ -glucanos derivados de fungos ( $\beta$ -1.3 / 1.6) apresentam maior atividade imunomoduladora, enquanto  $\beta$ -glucanos derivados de grãos, cereais e gramíneas ( $\beta$ -1.3 / 1.4) apresentam características que conferem maior potencial metabólico. Não há evidências que demonstrem toxicidade no consumo de  $\beta$ -glucanos, o que torna este composto relativamente seguro para consumo (ANDRADE et al., 2015; SILVA et al., 2017). Os  $\beta$ -glucanos parecem ser uma alternativa viável ao uso de medicamentos. Nos estudos de Silva et al. (2017), Silva et al. (2021) e Breivik et al. (2005), foi utilizado o  $\beta$ -glucano derivado da parede celular do fungo *Saccharomyces cerevisiae*. Esses autores concluíram que soluções de  $\beta$ -glucano 1.3 / 1.6 foram capazes de reduzir a perda óssea periodontal em ratos. Esses resultados foram atribuídos ao potencial desse  $\beta$ -glucano em estimular a fagocitose de macrófagos e a diferenciação de células T (BREIVIK et al., 2005; SILVA et al., 2017). No estudo de Kim et al. (2012), foi utilizado o Polycan, um  $\beta$ -glucano purificado do fungo *Aureobasidium pullulans* SM-2001, composto também de  $\beta$ -glucano 1.3 / 1.6 e outros materiais orgânicos, como aminoácidos, ácidos graxos monoinsaturados ou di-insaturados (ácidos linoléico e linolênico) e polissacarídeos fibrosos (ABDEL-SALAM et al., 2004; KIM et al., 2012). Os resultados desse estudo mostraram que o Polycan exerce efeito inibitório na produção de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  nos tecidos gengivais, e sabe-se que tais citocinas têm a capacidade de induzir a expressão de outros mediadores inflamatórios, amplificando a resposta inflamatória, aumentando a produção de enzimas líticas e estimulando a produção de quimiocinas, o que acarreta na destruição tecidual (STASHENKO et al., 1987; RIDDERSTAD et al., 1991; Kim et al., 2012). Outro prebiótico capaz de reduzir as expressões de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  é a goma de caju, um polissacarídeo extraído do caule do cajueiro (SOUZA FILHO et al.,

2018). Souza Filho et al. (2018) observaram que a aplicação tópica da goma de gaju em ratos com PE foi capaz de diminuir a expressão dos genes das citocinas TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que estão diretamente associadas ao processo inflamatório observado na periodontite.

Devido às muitas dificuldades encontradas na administração dos PROBs e PREBs isoladamente, os simbióticos surgiram com a intenção de maximizar os efeitos benéficos causados por ambos, mas de forma sinérgica. No estudo de Murugesan et al. (2018), a adição de simbiótico ao tratamento padrão de pacientes com a então denominada periodontite agressiva resultou em redução estatisticamente significativa nos índices de profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e sangramento gengival, comparado com o controle. Apesar do relato de efeitos adversos durante o período de estudo, tais como dor e distensão abdominais, náusea, diarréia e dores de cabeça, nenhum deles foi considerado grave. Portanto, os autores concluíram que o simbiótico pode ser usado com segurança no manejo da periodontite agressiva (MURUGESAN et al., 2018). Em um estudo de intervenção utilizando simbiótico, os autores avaliaram pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e periodontite e concluíram que o uso de simbióticos adjunto à terapia periodontal não cirúrgica diminuiu significativamente os índices de profundidade de sondagem, perda de inserção clínica, sangramento à sondagem e índice de placa, comparado ao grupo controle (BAZYAR et al., 2020).

Portanto, a grande maioria dos estudos pré-clínicos e clínicos de PROBs incluídos nesta revisão de literatura demonstrou que, quando utilizados como adjuntos à terapia periodontal não cirúrgica (debridamento mecânico), são benéficos para a prevenção e/ou tratamento das doenças periodontais. Estudos emergentes com o uso de PREBs e simbióticos na Periodontia têm sugerido efeitos benéficos dos mesmos para a prevenção e/ou tratamento das doenças periodontais. Porém, questões tais como a quantidade e forma de administração ideais dos PREBs e a seleção de micro-organismos e substratos ideais no caso de simbióticos, ainda permanecem em aberto.

É importante considerar que todos os estudos têm limitações e os achados positivos obtidos com PROBs, PREBs e simbióticos não podem ser generalizados, uma vez que eles são dependentes das cepas, dosagem, frequência

e forma de administração utilizadas. Estudos adicionais são necessários para uma melhor compreensão dos mecanismos de ação dos PROBs, PREBs e simbióticos, bem como para identificar o protocolo de utilização mais apropriado para obtenção de resultados favoráveis e previsíveis.

## **6 CONCLUSÃO**

Pode-se concluir que os PROBs, quando utilizados como adjuvantes à terapia periodontal não cirúrgica, possuem efeito benéfico protetor adicional contra a destruição dos tecidos periodontais. Apesar de promissoras, as evidências científicas apresentadas até o momento não são suficientes para suportar o uso preventivo ou terapêutico de PREBs e simbióticos em Periodontia.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-SALAM, O. M. et al. Evaluation of the anti-inflammatory, anti-nociceptive and gastric effects of Ginkgo biloba in the rat. **Pharmacol Res.** v.49, p.133–142. 2004.
- AKOVA, M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. **Virulence.** v.7, p.252-266. 2016.
- ANDERSSON, H. et al. Health effects of probiotics and prebiotics: A literature review on human studies. **Scandinavian Journal of Nutrition.** v.45, p.58-75. 2001.
- ANDRADE, E. F. et al. Effect of beta-glucans in the control of blood glucose levels of diabetic patients: A systematic review. **Nutr. Hosp.** v.31, p.170–177. 2015.
- ATZENI, F.; SARZI-PUTTINI, P. Anti-cytokine antibodies for rheumatic diseases. **Curr Opin Investig Drugs.** v.10, p.1204– 1211. 2009.
- BARTOLD, P. M.; VAN DYKE, E. T. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. **Periodontology 2000.** v. 75, p.317–329. 2017.
- BARTOLD, P. M. et al. Antibacterial and immunomodulatory properties of azithromycin treatment implications for periodontitis. **Inflammopharmacology.** V.21, p.321–338. 2013.
- BAZYAR, H. et al. The Impacts of Synbiotic Supplementation on Periodontal Indices and Biomarkers of Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Periodontitis Under Non-Surgical Periodontal Therapy. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Diabetes Metab Syndr Obes.** v.13, p.19–29. 2020.
- BELLO, A. E.; HOLT, R. J. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications. **Drug Saf.** v.37, p.897–902. 2014.

BENGMARK, S. Bioecological control of the gastrointestinal tract: The role of flora and supplemented probiotics and synbiotics. **Gastroenterol. Clin. N. Am.** V.34, p.413-436. 2005.

BREIVIK, T. et al. Soluble beta-1,3/1,6-glucan from yeast inhibits experimental periodontal disease in Wistar rats. **J. Clin. Periodontol.** v.32, p.347–352. 2005.

CARDOSO, R. S. et al. Effects of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 on ligature-induced periodontitis in rats with experimental rheumatoid arthritis. **Beneficial Microbes.** v.11, n.1, p.33-46. 2020.

CELEBIOGLU, H. U. et al. Mucin- and carbohydrate-stimulated adhesion and subproteome changes of the probiotic bacterium *Lactobacillus acidophilus* NCFM. **J Proteome.** v.163, p.102-110. 2017.

CHOI, Y. et al. Fermented milk with *Lactobacillus curvatus* SMFM2016-NK alleviates periodontal and gut inflammation, and alters oral and gut microbiota. **Journal of Dairy Science.** v.104, p.5197-5207. 2021.

DAGLIA, M. et al. Plant and fungal food components with potential activity on the development of microbial oral diseases. **Journal of Biomedicine and Biotechnology.** n.274578. 2011.

DARVEAU, R. P.; HAJISHENGALLIS, G.; CURTIS, M. A. Porphyromonas gingivalis as a potential community activist for disease. **J Dent Res.** v.91, p.816–820. 2012.

DENIS, F. et al. Periodontal diseases. **Nat Rev Dis Primers.** v.3. n. 17038. Jun.2017.

DE OLIVEIRA SILVA, V. et al. Effects of  $\beta$ -glucans ingestion on alveolar bone loss, intestinal morphology, systemic inflammatory profile, and pancreatic  $\beta$ -cell function in rats with periodontitis and diabetes. **Nutrients.** v.9, n.1016. 2017.

ELKHOULI, A. M. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study). **J Periodontal Res.** v.46, p.261–268. 2011.

EL-SHARKAWY, H. et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin. **J Periodontol.** v.81, p.1635–1643. 2010.

ESLAMI, M. et al. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. **Allergologia et Immunopathologia.** v.6, p.771-788. 2020.

FRANCIS, G. et al. Probiotics and prebiotics in periodontics. **International Journal of Scientific Research.** V.8, n.2277 – 8179. 2019.

FREIRE, M. O.; VAN DYKE, T. E. Natural resolution of inflammation. **Periodontol 2000.** v.63, p.149–164. 2013.

FRIERI, M.; KUMAR, K.; BOUTINC, A. Antibiotic resistance. **Journal of Infection and Public Health.** v.10, p.369-378. 2017.

FOUREAUX, R. et al. Effects of Probiotic Therapy on Metabolic and Inflammatory Parameters of Rats With Ligature-Induced Periodontitis Associated With Restraint Stress. **Journal of Periodontology.** v.7, p.975-83. 2014.

GARCIA, V. G. et al. Effect of the probiotic *Saccharomyces cerevisiae* on ligature-induced periodontitis in rats. **J Periodont Res.** v.51, p.26-37. 2016.

GATEJ, S. et al. Probiotics and Periodontitis – A literature review. **J Int Acad Periodontol.** v.2, p.42-50. 2017.

GATEJ, S. M. et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents alveolar bone loss in a mouse model of experimental periodontitis. **J Clin Periodontol.** v.2, p.204-212. 2018.

GHEISARY, Z. et al. The Clinical, Microbiological, and Immunological Effects of Probiotic Supplementation on Prevention and Treatment of Periodontal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**. v.14, n.5, p.1036. 2022.

GIBSON, G. R. et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**. V.14, p.491–502. 2017.

GIBSON, G. R.; MCCARTNEY, A. L.; RASTALL, R. A. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. **Br J Nutr**. v.93, p.31-34. 2005.

GOKHALE, S. R.; PADHYE, A. M. Future prospects of systemic host modulatory agents in periodontal therapy. **Br Dent J**. v.214, p.467–471. 2013.

GROSSI, S. G. et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. **J Periodontol**. v.65, p.260–267. 1994.

GUARNER, F. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. **J Clin Gastroenterol**. V.46, p.468–48. 2012.

HAJATI, H.; Rezaei, M. The application of prebiotics in poultry production. **International Journal of Poultry Science**. v.3, p.298- 304. 2010.

HAJISHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nat Rev Immunol**. v.15, p.30–44. 2015.

HASTURK, H. et al. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo. **J Immunol**. v.179, p.7021– 7029. 2007.

HATHAWAY-SCHRADER, J. D.; NOVINCE, C. M. Maintaining homeostatic control of periodontal bone tissue. **Periodontology 2000**. v.86, p.157-187. 2021.

HEITZ-MAYFIELD, L. J. A.; LANG, N. P. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. **Periodontology** 2000. v.62, p.218-231. 2013.

HENGZHUANG, W.; HOIBY, N.; CIOFU, O. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in biofilm infections of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in vivo. **Methods Mol Biol.** v.1147, p.239-54. 2014.

Hill, C. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature reviews Gastroenterology & Hepatology.** v.8, p.506. 2014.

HUTKINS, R. W. et al. Prebiotics: why definitions matter. **Curr Opin Biotechnol.** v.37, p.1e13. 2016.

İNCE, G. et al. Clinical and Biochemical Evaluation of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis. **Journal of Periodontology.** v.6, p.746–754. 2015.

INVERNICI, M. M. et al. *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients. **PLOS ONE.** <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238425>. 2020.

INVERNICI, M. M. et al. Effects of *Bifidobacterium* Probiotic on the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. **J Clin Periodontol.** v.10, p.1198-1210. 2018.

IWASAKI, K. et al. Daily intake of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 decreases the probing deep in patients undergoing supportive periodontal therapy. **Oral Health Prev Dent. Yokosuha,** v.14, p.207-214. Abr. 2015.

JIA, R. et al. *Lactobacillus helveticus* Prevents Periodontitis Induced by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Rats by Regulating  $\beta$ -Defensins. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**. v.2022. ID 4968016. 2022.

KASSAIAN, N. et al. The effects of 6 mo of supplementation with probiotics and synbiotics on gut microbiota in the adults with prediabetes: A double blind randomized clinical trial. **Nutrition**. n.110854, p.79-80. 2020.

KERRY, R. G. et al. Benefaction of probiotics for human health: A review. **Journal of Food and Drug Analysis**. v.26, p.927-939. 2018.

KIM, J. et al. Effect of *Weissella cibaria* on the reduction of periodontal tissue destruction in mice. **Journal of Periodontology**. v.91, p.1367-1374. 2020.

KIM, Y. S. et al. Effects of Polycan, a  $\beta$ -glucan, on experimental periodontitis and alveolar bone loss in Sprague-Dawley rats. **Journal of Periodontal Research**. v.47, p.800-810. 2012.

KRASSE, P. et al. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. **SSwed Dent J**. v.30, p.55-60. 2006.

KOBATAKE, E. et al. *Lactobacillus helveticus* SBT2171 upregulates the expression of  $\beta$ -defensin and ameliorates periodontal disease caused by *Porphyromonas gingivalis*. **Microbiology and Immunology**. v.8, p.293-302. 2019.

KOFUJI, K. et al. Antioxidant activity of  $\beta$ -glucan. **ISRN Pharm**. v.12, n.125864. 2012.

KURU, B. E. et al. The Influence of a *Bifidobacterium animalis* Probiotic on Gingival Health: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Periodontology**. v.11, p.1115-1123. 2017.

LALEMAN, I. et al. A dual-strain *Lactobacilli reuteri* probiotic improves the treatment of residual pockets: A randomized controlled clinical trial. **J Clin Periodontol.** v.47, p.43-53. 2019.

LALEMAN, I. et al. The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. **J Clin Periodontol.** Bélgica, v.42, p.1032–1041. Sep. 2015.

LEE, J.-K. et al. Modulation of the host response by probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 in experimental gingivitis. **Oral Diseases.** v.6, p.705–712. 2015.

LEVI, Y. L. A. S. et al. Effects of the prebiotic mannan oligosaccharide on the experimental periodontitis in rats. **Journal of Clinical Periodontology.** v.45, p.1078-1089. 2018.

LONGO, M. et al. Multiple aPDT sessions on periodontitis in rats treated with chemotherapy: histomorphometrical, immunohistochemical, immunological and microbiological analyses. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.** v.25, p.92-102. 2019.

LUHM, J. et al. Beta-(1→3)-D-glucan modulates DNA binding of nuclear factors kappaB, AT and IL-6 leading to an anti-inflammatory shift of the IL-1beta/IL-1 receptor antagonist ratio. **BMC Immunol.** v.7, n.5. 2006.

MAEKAWA, T.; HAJISHENGALLIS, G. Topical treatment with probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 inhibits experimental periodontal inflammation and bone loss. **J Periodontal Res.** v.6, p. 785-91. 2014.

MARKOWIAK, P.; SLIZEWSKA, K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients.** v.9, n.1021. 2017.

MATSUOKA, T. et al. Effect of oral *Lactobacillus salivarius* TS 2711 (LS 1) administration on periodontopathic bacteria in subgingival plaque. **J Jpn Soc Periodontal.** v.48, p.315-324. 2006.

MESSORA, M. R. et al. Favourable effects of *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* on experimental periodontitis. **Archives of Oral Biology**. v.66, p.108-119. 2016.

MESSORA, M. R. et al. Probióticos na terapia periodontal. **Estratégias terapêuticas atuais no manejo da doença periodontal e periimplantar**. 1a ed. Nova Odessa: Napoleão, p.342 – 371. 2017.

MEURMAN, J. H.; STAMATOVA, I. Probiotics: contributions to oral health. **Oral Dis**. v.13, p.193-207. 2007.

MIESSI, D. M. J. et al. *Lactobacillus reuteri* associated with scaling and root planing in the treatment of periodontitis in rats submitted to chemotherapy. **Archives of Oral Biology**. v.117, n.104825. 2020.

MINIC, I.; PEJCIC, A.; BRADIC-VASIC, M. Effect of the local probiotics in the therapy of periodontitis A randomized prospective study. **International Journal of Dental Hygiene**. v.2, p.401-407. 2022.

MONTEAGUDO-MERA, A. et al. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. **Applied Microbiology and Biotechnology**. v.103, p.6463–6472. 2019.

MONTEIRO, E. 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**. v.7, p.708–716. 2017.

MORALES, A. et al. 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**. v.8, p.944–952. 2016.

MÜHLEN, S.; DERSCH, P. Anti-virulence Strategies to Target Bacterial Infections. **How to Overcome the Antibiotic Crisis**. p.147-183. 2016.

MURUGESAN, G. et al. A comparative study of synbiotic as an add-on therapy to standard treatment in patients with aggressive periodontitis. **J Indian Soc Periodontol.** v.5, p.438-441. 2018.

MYNENI. et al. Biological strategies for the prevention of periodontal disease: Probiotics and vaccines. **Periodontol 2000.** v.1, p.161-175. 2020.

NAQVI, A. Z. et al. Docosahexaenoic acid and periodontitis in adults: a randomized controlled trial. **J Dent Res.** v.93, p.767–773. 2014.

NGUYEN. et al. Probiotics, including nisin-based probiotics, improve clinical and microbial outcomes relevant to oral and systemic diseases. **Periodontol 2000.** v.1, p.173-185. 2020.

ODA, Y. et al. Effect of bovine milk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* L8020 on periodontal disease in individuals with intellectual disability: a randomized clinical trial. **JAOS.** Hiroshima, Jan. 2019.

OLIVEIRA, et al. Benefits of *Bifidobacterium Animalis* Subsp *Lactis* Probiotic in Experimental Periodontitis. **Journal of Periodontology.** Ribeirão Preto, Ago. 2016.

OLIVEIRA, L. F. F. et al. Benefits of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Probiotic in Experimental Periodontitis. **Journal of Periodontology.** v.2, p.197–208. 2017.

OLIVEIRA, L. F. F. et al. Comparison Between Different Delivery Vehicles for the Probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 on Experimental Periodontitis in Rats. **Probiotics and Antimicrobial Proteins.** v.14, p.313–325. 2022.

PANDEY, K. R.; NAIK, S. R.; BABU, V. V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- A review. **J. Food. Sci. Technol.** v.52, p.7577–7587. 2015.

PANESAR, P. S. et al. Synbiotics: Potential Dietary Supplements in Functional Foods. **IFIS: Berkshire, UK**. 2009.

PARVEZ, S. et al. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. **J Appl Microbiol**. v.100, p.1171-1185. 2006.

PATTERSON, J. A.; Burkholder, K. M. Application of prebiotics and probiotics in poultry production. **Poultry Science**. v.4, p.627-631. 2003.

PATYNA, M. et al. Effects of adjunctive light-activated disinfection and probiotics on clinical and microbiological parameters in periodontal treatment: a randomized, controlled, clinical pilot study. **Clinical Oral Investigations**. v.25, p.3967-3975. 2021.

PELEKOS, G. et al. Effects of adjunctive probiotic *L. reuteri* lozenges on S/RSD outcomes at molar sites with deep pockets. **Journal of Clinical Periodontology**. v.47, p.1098-1107. 2020.

PLAZA-DIAZ, J. et al. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. **World J Gastroenterol**. v.42, n.15632. 2014.

POKUSAEVA, K.; FITZGERALD, G. F.; SINDEREN, D. Carbohydrate metabolism in bifidobacteria. **Genes Nutr**. v6, p.285 e 306. 2011.

PRESCOTT, L. M.; HARLEY, J. P.; KLEIN, D. A. Microbiology. Boston, MA: McGraw-Hill. 2002.

QUIRYNEN, M.; TEUGHEL, W.; VAN STEENBERGHE, D. Microbial shifts after subgingival debridement and formation of bacterial resistance when combined with local or systemic antimicrobials. **Oral Dis**. v.9, p.30–37. 2003.

RAFF, A.; HUNT, C. L. Probiotics for Periodontal Health: A Review of the Literature. **The Journal of Dental Hygiene**. v.86, n.2. 2012.

RANJITH, A.; NAZIMUDEEN, N. B. ;BAIJU, K. V. Probiotic mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in the treatment of stage II periodontitis: A randomized controlled clinical trial. **Int J Dent Hyg.** v.2. p.415-421. 2022.

RAY, W. A.; MURRAY, K. T.; HALL, K.; ARBOGAST, P. G.; STEIN, C. M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. **N Engl J Med.** v.366, p.1881–1890. 2012.

RIBEIRO, S. M. et al. New frontiers for anti-biofilm drug development. **Pharmacol Ther.** v.160, p.133-44. 2016.

RICOLDI, S. T. M. et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* on the non-surgical treatment of periodontitis. A histomorphometric, microtomographic and immunohistochemical study in rats. **J PLoS ONE.** Ribeirão Preto, v.2, n.6. Jun. 2017.

RIDDERSTAD, A.; ABEDI-VALUGERDI, M.; MOLLER, E. Cytokines in rheumatoid arthritis. **AnnMed.** v.23, p.219-223. 1991.

RIOUX, K. P.; MADSEN, K. L.; FEDORAK, R. N. The role of enteric microflora in inflammatory bowel disease: Human and animal studies with probiotics and prebiotics. **Gastroenterol. Clin. N. Am.** v.34, p.465-482. 2005.

RYAN, M. E.; GOLUB, L. M. Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. **Periodontol 2000.** v.24, p.226–238. 2000.

SADO, R. Y.; BICUDO, Á. J. A.; CYRINO, J. E. P. Growth and intestinal morphology of juvenile pacu *Piaractus mesopotamicus* (Holmberg 1887) fed dietary prebiotics (mannanligosaccharides-MOS). **Anais da Academia Brasileira de Ciencias.** v.3, p.1517- 1524. 2014.

SALES-CAMPOS, H.; SOARES, S. C.; OLIVEIRA, C.J.F. Introdução da função dos probióticos em infecções humanas e doenças auto imunes. **Critical Reviews in Microbiology.** Goiânia, v.0, n.0, p. 1-20. Mai. 2019.

SALVI, G. E.; WILLIAMS, R.C.; OFFENBACHER, S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts in the management of periodontal diseases and peri-implantitis. **Curr Opin Periodontol.** v.4, p.51–58. 1997.

SANDVIK, A. et al. Oral and systemic administration of beta-glucan protects against lipopolysaccharide-induced shock and organ injury in rats. **Clin. Exp. Immunol.** v.148, p.168–177. 2007.

SCHLAGENHAUF, U. et al. Regular consumption of Lactobacillus reuteri-containing lozenges reduces pregnancy gingivitis: An RCT. **J Clin Periodontol.** v.11, p.948–954. 2016.

SCHMITTER, T. et al. Ex vivo anti-inflammatory effects of probiotics for periodontal health. **J Oral Microbiol.** v.1, n.1502027. 2018.

SERHAN, C. N.; Chiang, N.; Van Dyke T. E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. **Nat Rev Immunol.** v.8, p.349–361. 2008.

SERRANO, C. et al. Antibiotic resistance of periodontal pathogens obtained from frequent antibiotic users. **Acta Odontol Latinoam.** v.22, p.99–104. 2009.

SHIMAUCHI, H. et al. Improvement of periodontal condition by probiotics with Lactobacillus salivarius WB21: a randomized double blind placebo controlled study. **J Clin Periodontol.** v.8, p.97-905. 2008.

SILVA, G. C. et al. Experimental Periodontal Disease Triggers Coronary Endothelial Dysfunction in Middle-Aged Rats: Preventive Effect of a Prebiotic  $\beta$ -Glucan. **The Journals of Gerontology.** v.76, p.1398-1406. 2021.

SILVA, V. D. O. et al.  $\beta$ -Glucans (*Saccharomyces cerevisiae*) reduce glucose levels and attenuate alveolar bone loss in diabetic rats with periodontal disease. **PLoS One.** v.8, n.0134742. 2015.

SILVA, V. D. O. et al. Effects of  $\beta$ -Glucans Ingestion on Alveolar Bone Loss, Intestinal Morphology, Systemic Inflammatory Profile, and Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in Rats with Periodontitis and Diabetes. **Nutrients**. v.9, n.1016. 2017.

SLAWIK, S. et al. Probiotics affect the clinical inflammatory parameters of experimental gingivitis in humans. **European Journal of Clinical Nutrition**. v.7, p.857–863. 2011.

SLOMKA, V. et al. Nutritional stimulation of commensal oral bacteria suppresses pathogens: the prebiotic concept. **J Clin Periodontol**. v.44, p.344-352. 2017.

SOUZA FILHO, M. D. et al. Orabase formulation with cashew gum polysaccharide decreases inflammatory and bone loss hallmarks in experimental periodontitis. **International Journal of Biological Macromolecules**. v.107, p.1093-1101. 2018.

SPRATT, D. A. et al. Evaluation of plant and fungal extracts for their potential antigingivitis and anticaries activity. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**. n.510198. 2012.

STAMATOVA, I.; MEURMAN, J. H. Probiotics and periodontal disease. **Periodontol 2000**. v.1, p.141–151. 2009.

STASHENKO, P. et al. Synergistic interaction between IL-1, tumor necrosis factor, and lympho-toxin in bone resorption. **J Immunol**. v.138, p.1464-1468. 1987.

SUDHAKAR REDDY, R. et al. Bacteria in Oral Health – Probiotics and Prebiotics A Review. **Int J Biol Med Res**. v.4, p.1226 -1233. 2011.

SZKARADKIEWICZ, K. A.; STOP, J.; Karpinski, M.T. 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. Polônia**. Fev. 2014.

TANAKA, R. et al. Effects of administration of TOS and Bifidobacterium breve 4006 on the human fecal flora. **Bifidobact Microflora**. v.2, p.17e24. 1983.

TEANPAISAN, R.; PIWAT, S.; DAHLÉN, G. Inhibitory effect of oral Lactobacillus against oral pathogens. **Lett Apl Microbiol**. v.4, p.452-459. 2011.

TEKCE, M. et al. Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. **Journal of Clinical Periodontology**. v.4, p.363–372. 2015.

TEUGHEUS, W. et al. Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo- controlled study. **Journal of Clinical Periodontology**. v.11, p.1025–1035. 2013.

TOBITA, K. et al. Effects of heat-treated Lactobacillus crispatus KT-11 strain consumption on improvement of oral cavity environment: a randomised double-blind clinical trial. **Beneficial Microbes**. Tóquio. Jan. 2018.

TUNKEL, J.; HEINECKE, A.; FLEMMING, T. F. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. **J Clin Periodontol**. v.29, p.72–81. 2002.

VAN DYKE, T. E. Inflammation and periodontal diseases: a reappraisal. **J Periodontol**. v.79, p.1501–1502. 2008.

VAN WINKELHOFF, A. J. et al. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. **J Clin Periodontol**. v.32, p.893–898. 2005.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharm Ther**. v.4, n.277. 2015.

VICARIO, M. et al. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: A preliminary randomized clinical trial. **Acta Odontologica Scandinavica**. Barcelona, v.71, p.813–819. Ago. 2013.

VIEIRA, L. V. et al. Milk Kefir therapy reduces inflammation and alveolar bone loss on periodontitis in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v.139, n.111677. 2021.

WALMSLEY, A. D. et al. Advances in power driven pocket/ root instrumentation. **J Clin Periodontol**. v.35, p.22–28. 2008.

WANG, J. et al. The rationale and potential for using *Lactobacillus* in the management of periodontitis. **Journal of Microbiology**. v.60, N. 4, p. 355–363. 2022.

ZHANG, Y.; DING, Y.; GUO, Q. Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview. **Front Cell Infect Microbiol**. v.12, n.806463. 2022.

ZHANG, Y. et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v.99, p.883-893. 2018.

ZHANG, Z.; ZHENG, Y.; BIAN, X. Clinical effect of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **J Periodontal Res**. v.51, p.275–283. 2015.