

Probióticos na terapia periodontal

Probiotics in the treatment of periodontal disease

Eliane Martins Bastos
Mestre em Odontologia pela UVA

Fernanda Brito
Doutora em Periodontia
Professora Assistente da UVA

Rachel Muniz da Silva
Cirurgiã-dentista

Ricardo Guimarães Fischer
Doutor em Periodontia
Professor Titular de Periodontia da Uerj

Carlos Marcelo da Silva Figueredo
Doutor em Periodontia
Professor Adjunto de Periodontia da Uerj

RESUMO

A periodontite é causada por micro-organismos anaeróbicos Gram-negativos, que em um hospedeiro suscetível pode levar a destruição dos tecidos de suporte dos dentes. O tratamento da periodontite consiste no debridamento mecânico para eliminação dos patógenos. Entretanto, a recolonização ocorre em semanas e a instalação de uma microbiota mais patogênica ocorre em meses. Como as bactérias probióticas competem com as bactérias que causam injúrias à saúde, os probióticos passaram a ser cogitados como uma nova modalidade terapêutica no tratamento da doença periodontal. Os probióticos apresentam dois principais mecanismos de ação: um relacionado à colonização bacteriana e outro relacionado à modulação da resposta do hospedeiro.

Palavras-chave: probióticos; tratamento periodontal; gengivite; periodontite.

ABSTRACT

Periodontitis is caused by Gram-negative anaerobic microorganisms, which in a susceptible host can lead to destruction of the supporting tissues of the teeth. Periodontitis treatment consists of mechanical debridement for removal of pathogens. However, recolonization occurs within weeks and the installation of a more pathogenic microbiota occurs in months. As probiotic bacteria compete with bacteria that cause injury to health, probiotics have been considered as a new therapeutic modality in the treatment of periodontal disease. Probiotics have two main mechanisms of action: one related to bacterial colonization and another related to the modulation of host response.

Keywords: probiotics; periodontal treatment; gingivitis; periodontitis.

Introdução

Probióticos são micro-organismos vivos capazes de promover saúde ao hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas (5). A ideia da utilização dos probióticos surgiu no início do século XX, quando foi reportado que búlgaros que consumiam leite fermentado com probióticos viviam mais tempo do que outras populações. Já naquela época, Elle Metchnikoff, ganhador do prêmio Nobel de Medicina e um dos precursores da moderna biologia celular, ressaltava a importância da ingestão continuada de Lactobacilos para promoção da saúde (8).

A principal forma de administração dos probióticos consiste em produtos lácteos fermentados industrializados e alguns benefícios provenientes do seu uso vêm sendo sugeridos como aumento da resistência a doenças infecciosas, alívio da tolerância à lactose, prevenção de infecções intestinais, gastrite, regulação da hipertensão e do colesterol, redução de alergias, redução das infecções respiratórias e resistência a quimioterapia (21). Embora o principal campo de pesquisa seja o trato intestinal, a cavidade oral tem sido sugerida como um alvo relevante para a aplicação de probióticos (11).

A periodontite é causada por micro-organismos anaeróbicos Gram-negativos, que em um hospedeiro suscetível pode levar a destruição dos tecidos de suporte dos dentes. Os patógenos mais frequentes no biofilme subgingival são *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Treponema denticola* (17). O tratamento da periodontite consiste no debridamento mecânico para eliminação dos patógenos. Entretanto, a recolonização ocorre em semanas e a instalação de uma microbiota mais patogênica ocorre em meses (20). Logo, a terapia periodontal de suporte é necessária durante toda a vida e uma possível necessidade de antibioticoterapias recorrentes suscita a preocupação com a resistência microbiana aos antibióticos (20). Como as bactérias probióticas competem com as bactérias que causam injúrias à saúde (11), a utilização de probióticos talvez seja capaz de inibir a colonização, adesão e formação do biofilme patogênico. Com uma menor colonização de bactérias periodontopatogênicas, a cascata de reações imuno-inflamatórias poderia ser reduzida, trazendo benefícios para o hospedeiro (17). Sendo assim, os probióticos passaram a ser cogitados como uma nova modalidade terapêutica no tratamento da doença periodontal.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão dos estudos sobre probióticos no tratamento da doença periodontal em humanos.

Revisão da Literatura

Definição

Os tipos mais comuns de probióticos são do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os lactobacilos são bactérias Gram-positivas acidófilas que fazem parte da microbiota humana colonizando várias partes do corpo. As espécies de *Lactobacillus* das quais cepas de probióticos foram isoladas, incluem *L. acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri* e *L. reuteri*. Já as espécies de *Bifidobacterium* incluem *B. bifidum*, *B. longum* e *B. infantis* (11).

Administração

Os probióticos são introduzidos em alimentos sob quatro diferentes formas: como cultura concentrada adicionada a bebidas como suco de frutas; inoculados com fibras prebióticas que promovem o crescimento de bactérias

probióticas; inoculados no leite e seus derivados como iogurtes; como células secas e liofilizadas embaladas como alimentos dietéticos (11). A forma apropriada de administração de probióticos tem sido discutida. Produtos lácteos fermentados com suplementos de probióticos são o meio mais natural de administração via oral. Porém, para maior eficácia na cavidade oral, fórmulas ou dispositivos de liberação lenta podem ser necessários a fim de que os probióticos permaneçam por mais tempo na (11). Atualmente, são comercializados probióticos em balas e chicletes. Um exemplo é Periobalance® que contém o *Lactobacillus reuteri* (Biogaia, Suécia) (11).

Probióticos na cavidade oral

Para ser capaz de exercer sua capacidade probiótica na cavidade oral, é essencial que o micro-organismo sobreviva às condições ambientais, aos mecanismos de defesa e não ofereça risco ao hospedeiro. Os probióticos têm sido utilizados como auxiliares no tratamento das cáries (3, 12, 14, 18), da candidíase oral (1, 6) e da halitose (2, 7). Os probióticos também foram introduzidos no campo da saúde periodontal. A razão da utilização dos probióticos em Periodontia baseia-se na etiopatogenia da doença periodontal. Um hospedeiro suscetível, a presença de espécies patogênicas e a redução ou ausência de bactérias benéficas (19) são necessários para o início e progressão da periodontite. O interesse da utilização dos probióticos na doença periodontal se deve aos dois principais mecanismos de ação: um relacionado à colonização bacteriana e outro relacionado à modulação da resposta do hospedeiro (17). Os probióticos atuam prevenindo a adesão, multiplicação e integração de bactérias patogênicas no biofilme e também inibem o crescimento de alguns patógenos através de determinadas substâncias como o ácido láctico, peróxido de hidrogênio e as bacteriocinas. Os efeitos na resposta do hospedeiro são: inibição das collagenases e redução das moléculas associadas à inflamação, indução da expressão das proteínas citoprotetoras nas superfícies das células do hospedeiro, modulação de vias pró-inflamatórias induzidas por patógenos, prevenção da apoptose induzida por citocinas e modulação da resposta imune do hospedeiro (17).

Probióticos na terapia periodontal

Os estudos sobre a utilização dos probióticos na doença periodontal ainda são incipientes. Em estudos em animais, podemos destacar o estudo de NACKAERTS *et al.* (13) que utilizaram cães beagle. NACKAERTS *et al.* (13) realizaram um estudo piloto de boca dividida, duplo cego, randomizado em 8 cães beagle com periodontite moderada. Os defeitos foram criados cirurgicamente 4 meses antes da terapia inicial que foi constituída de raspagem e alisamento radicular. Em alguns sítios, houve a combinação dos procedimentos de raspagem e alisamento radicular e aplicação subgingival das espécies bacterianas benéficas *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius* e *Streptococcus mitis*. O acompanhamento radiográfico foi realizado logo após a aplicação das bactérias e três meses depois. Após este período, a den-

sidade óssea aumentou significativamente nos sítios onde houve aplicação das bactérias benéficas quando comparados aos sítios onde houve apenas a terapia com raspagem e alisamento radicular.

Em humanos, KRASSE *et al.* (9) avaliaram se o *Lactobacillus reuteri* era efetivo no tratamento da gengivite. Nesse estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado 59 indivíduos com gengivite moderada à severa receberam duas fórmulas diferentes contendo o *L. reuteri* ou o placebo. No início do estudo, os índices gengival e de placa foram mensurados em duas superfícies. Os pacientes receberam instruções sobre escovação e utilização do fio dental antes do início da utilização do probiótico. Após 14 dias, o índice gengival diminuiu nos três grupos. O índice de placa diminuiu significativamente nos grupos que utilizaram o probiótico, mas não houve diferença significativa no grupo placebo. Esse estudo demonstrou que o probiótico *L. reuteri* foi eficaz na redução tanto de placa quanto da gengivite em indivíduos com gengivite moderada à severa.

SHIMAUCHI *et al.* (16) utilizaram tabletes contendo o probiótico *Lactobacillus salivarius* WB21 associado ao xilitol ou apenas tabletes contendo o xilitol (grupo placebo) para avaliar o efeito da intervenção com probióticos na condição periodontal de 66 voluntários que não apresentavam periodontite severa. Os pacientes não mudaram os hábitos de higiene oral e nenhuma profilaxia ou instrução de higiene oral foi realizada durante o período de realização do estudo. Os parâmetros periodontais melhoraram após oito semanas de intervenção nos dois grupos. Os pacientes fumantes do grupo teste apresentaram uma melhora significativa no índice de placa e na profundidade de bolsa à sondagem quando comparados ao grupo placebo.

MAYANAGI *et al.* (10), observando os mesmos 66 pacientes do estudo de SHIMAUCHI *et al.* (16), avaliaram se a utilização do probiótico *L. salivarius* WB21 associado ao xilitol alterava a população bacteriana da placa supra e subgingival. O grupo controle utilizou o tablete contendo apenas o xilitol. Amostras de placa supra e subgingival foram coletadas no início do estudo e após 4 e 8 semanas. A quantidade bacteriana foi analisada pela reação de polimerase em cadeia em tempo real (RT-PCR). Nos dois grupos não houve diferença significativa na contagem direta dos patógenos periodontais específicos: *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*. No entanto, análise multivariada demonstrou uma maior redução da bactéria *Tannerella forsythia* na placa subgingival do grupo teste nas 4ª e 8ª semanas.

TWETMAN *et al.* (22) avaliam o efeito de chicletes contendo o probiótico *L. reuteri* nos marcadores inflamatórios do fluido gengival em indivíduos que apresentavam gengivite crônica. Os níveis de IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10 foram avaliados 1, 2 e 4 semanas após o início do estudo. Os níveis de TNF- α , e IL-8 foram significativamente reduzidos

no grupo que utilizou o probiótico duas vezes ao dia após as 1ª e 2ª semanas. Na 4ª semana, não houve diferença nos níveis dos marcadores inflamatórios. No grupo que utilizou o chiclete contendo probiótico uma vez ao dia, não houve diferença nos marcadores inflamatórios.

VIVEKANANDA *et al.* (23) avaliaram os efeitos da raspagem e alisamento radicular associados à utilização da bala contendo o probiótico *L. reuteri*. Nesse estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado participaram 30 voluntários com periodontite crônica. Os parâmetros clínicos periodontais (índice de placa, índice gengival, índice de sangramento gengival, profundidade de bolsa à sondagem e nível de inserção clínica) e microbiológicos (níveis das bactérias *Aggregibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*) foram registrados no início do estudo, no 22º e no 42º dias. No início do estudo (dia 0), os pacientes receberam tratamento periodontal (raspagem e alisamento radicular) em dois quadrantes e os dois outros quadrantes não receberam o tratamento periodontal. Os melhores resultados clínicos e microbiológicos foram obtidos quando o probiótico *L. reuteri* foi associado à raspagem e ao alisamento radicular. A utilização apenas do probiótico também reduziu os níveis das três bactérias avaliadas.

Discussão

Quando nos referimos à utilização dos probióticos como adjuntos à terapia periodontal, duas questões categóricas devem ser consideradas. A primeira é se os probióticos nos oferecerem oportunidades de manipular a microbiota periodontal e, dessa forma, prevenir ou tratar infecções periodontais. A segunda é se a substituição de uma flora patogênica para uma flora benéfica repercutirá numa mudança nos sinais clínicos de inflamação.

Os estudos disponíveis sobre a utilização de probióticos na Periodontia ainda não fornecem evidência para suportar a eficácia da utilização dos probióticos no tratamento da doença periodontal. Os estudos disponíveis possuem baixa qualidade metodológica como, por exemplo, amostras pequenas, inconsistências em relação à randomização, cegamento e determinação dos grupos controles (4). Há uma grande heterogeneidade entre os estudos em relação às doses dos probióticos utilizadas (2×10^7 – 2×10^9), o tempo de duração dos tratamentos, as diferenças de diagnóstico periodontal dos pacientes (alguns avaliam os efeitos em indivíduos periodontalmente saudáveis, outros em indivíduos com gengivite e poucos em indivíduos com periodontite), as espécies probióticas são diferentes e as formas de administração dessas espécies (chicletes, colutórios, balas e leite) variam de estudo para estudo (4, 19).

Outra grande dificuldade é agrupar os estudos em relação aos parâmetros periodontais analisados. Mudanças no índice de placa, no índice gengival, no sangramento à sondagem, na profundidade de bolsa à sondagem, no nível de inserção clínica, nos níveis dos marcadores inflamatórios e na quantidade de bactérias presentes no biofilme periodontal são as variáveis comumente estudadas. No entanto,


ainda não há um estudo que reúna todos esses parâmetros clínicos (4, 19).

A frequência da ingestão de probióticos é outro fator a ser considerado já que as espécies probióticas são incapazes de residir permanentemente na cavidade oral e ainda não se sabe a quantidade mínima necessária para se obter eficácia dos probióticos na cavidade oral (11, 19). Por exemplo, TWETMAN *et al.* (22) demonstraram que os indivíduos que utilizaram o probiótico *L. reuteri* duas vezes ao dia apresentaram melhores resultados do que os indivíduos que o utilizaram apenas uma vez ao dia. Outra questão a ser esclarecida é o tempo de duração dos efeitos provenientes dos probióticos. Acredita-se que os probióticos terão efeitos apenas enquanto estão sendo utilizados e assim que o paciente interromper a utilização, os efeitos dos probióticos desaparecerão (21, 22).

Há também uma preocupação se a utilização dos probióticos pode acarretar no aumento da resistência bacteriana aos antibióticos. Como a resistência aos antibióticos pode ocorrer por transferência genética e não se conhece o padrão de resistência das cepas probióticas, esse é um aspecto que também deve ser investigado (21).

Acredita-se que assim como os antissépticos e os antibióticos, as bactérias probióticas terão dificuldade de colonizar a cavidade oral e de exercer efeitos clínicos benéficos em biofilmes maduros. Tratamentos periodontais iniciais são uma boa opção para reduzir os níveis da microbiota oral indígena e, assim, criar mais sítios de colonização para os probióticos (19). Entretanto, com exceção do estudo de VIVEKANANDA *et al.* (23), a maioria dos estudos não realiza o tratamento periodontal antes da aplicação dos probióticos.

Conclusão

A utilização dos probióticos no tratamento periodontal é um tema bastante atual e apresenta-se como uma possibilidade terapêutica bastante interessante. Pesquisas in vivo mais consistentes através de estudos randomizados controlados abordando conjuntamente os principais parâmetros clínicos periodontais, parâmetros microbiológicos e imunológicos são necessários para assegurar a utilização dos probióticos como adjuntos ao tratamento periodontal. 

Referências Bibliográficas

1. AHOLA, A. J., YLI-KNUUTTILA, H., SUOMALAINEN, T. *et al.* Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Arch Oral Biol.* 2002; 47 (11): 799-804.
2. BURTON, J. P., CHILCOTT, C. N., MOORE, C. J. *et al.* A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *J. Appl. Microbiol.* 2006; 100 (4): 754-64.
3. CAGLAR, E., CILDIR, S. K., ERGENELI, S. *et al.* Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontol Scand.* 2006; 64 (5): 314-8.
4. DHINGRA, K. Methodological issues in randomized trials assessing probiotics for periodontal treatment. *J. Periodontol Res.* 2012; 47 (1): 15-26.
5. GUARNER, F., PERDIGON, G., CORTIER, G. *et al.* Should yoghurt cultures be considered probiotic? *Br. J. Nutr.* 2005; 93 (6): 783-6.
6. HATAKKA, K., AHOLA, A. J., YLI-KNUUTTILA, H. *et al.* Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly - a randomized controlled trial. *J. Dent. Res.* 2007;86 (2): 125-30.
7. KANG, M. S., KIM, B. G., CHUNG, J. *et al.* Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J. Clin. Periodontol.* 2006; 33 (3): 226-32.
8. KÖLL, P., MÄNDAR, R., MARCOTTE, H. *et al.* Characterization of oral lactobacilli as potential probiotics for oral health. *Oral Microbiol. Immunol.* 2008; 23 (2): 139-47.
9. KRASSE, P., CARLSSON, B., DAHL, C. *et al.* Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent. J.* 2006; 30 (2): 55-60.
10. MAYANAGI, G., KIMURA, M., NAKAYA, S. *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.
11. MEURMAN, J. H., STAMATOVA, I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis.* 2007;13 (5): 443-51.
12. MONTALTO, M., VASTOLA, M., MARIGO, L. *et al.* Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. *Digestion.* 2004; 69 (1): 53-6.
13. NACKAERTS, O., JACOBS, R., QUIRYNEN, M. *et al.* Replacement therapy for periodontitis: pilot radiographic evaluation in a dog model. *J. Clin. Periodontol.* 2008; 35 (12): 1048-52.
14. NÄSE, L., HATAKKA, K., SAVILAHTI, E. *et al.* Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001; 35 (6): 412-20.
15. PHAM, L. C., VAN SPANNING, R. J., RÖLING, W. F. *et al.* Effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* W24 on the compositional stability of oral microbial communities. *Arch Oral Biol.* 2009; 54 (2): 132-7.
16. SHIMAUCHI, H., MAYANAGI, G., NAKAYA, S. *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.
17. STAMATOVA, I., MEURMAN, J. H. Probiotics and periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2009; 51: 141-51.
18. STECKSÉN-BLICKS, C., SJÖSTRÖM, I., TWETMAN, S. Effect of long-term consumption of milk supplemented with probiotic lactobacilli and fluoride on dental caries and general health in preschool children: a cluster-randomized study. *Caries Res.* 2009; 43 (5): 374-81.
19. TEUGHEL, W., LOOZEN, G., QUIRYNEN, M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J. Clin. Periodontol.* 2011; 38 Suppl. 11: 159-77.
20. TEUGHEL, W., NEWMAN, M. G., COUCKE, W. *et al.* Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *J. Dent. Res.* 2007; 86 (11): 1078-82.
21. TEUGHEL, W., VAN ESSCHE, M., SLIEPEN, I. *et al.* Probiotics and oral healthcare. *Periodontol 2000.* 2008; 48: 111-47.
22. TWETMAN, S., DERAWI, B., KELLER, M. *et al.* 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.

Recebido em: 02/08/2012 / Aprovado em: 04/09/2012

Eliane Martins Bastos

Estrada do Galeão, 961/sala 322 - Ilha do Governador

Rio de Janeiro/RJ, Brasil - CEP: 21931-383

E-mail: lia.45.am@hotmail.com