

Carlota Mariana Silva Ochôa

Influência de “*L. Reuteri*” no tratamento não cirúrgico da doença periodontal – Revisão  
Sistemática



Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2023



Carlota Mariana Silva Ochôa

Influência de “*L. Reuteri*” no tratamento não cirúrgico da doença periodontal – Revisão  
Sistemática



Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2023

Carlota Mariana Silva Ochôa

Influência de “*L. Reuteri*” no tratamento não cirúrgico da doença periodontal – Revisão  
Sistemática

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como  
parte dos requisitos para obtenção do grau  
de Mestre em Medicina Dentária sob orientação do Professor Filipe Castro.”

---

Carlota Mariana Silva Ochôa

## RESUMO

O tratamento não cirúrgico periodontal é a terapia mais preconizada na redução dos agentes patogênicos, através da realização de instrumentação supra e infra gengival associado ao reforço na motivação e instruções de higiene oral. Face à resistência e efeitos secundários da utilização de antibióticos associados ao tratamento não cirúrgico periodontal tem se questionado a substituição por probióticos.

O objetivo é tentar identificar se existe alguma eficácia clínica e microbiológica na aplicação de *Lactobacillus Reuteri* quando aplicado concomitantemente no tratamento não cirúrgico da doença periodontal. Foi realizada uma pesquisa através das bases de dados PubMed Central, Biblioteca do Conhecimento On-line, Science direct, Scielo e Cochrane de 2012 até 2022. A seleção dos estudos e a sua elegibilidade foi realizada de acordo com o diagrama PRISMA tendo partido de 38250 artigos e obtido 9 artigos.

A maioria dos estudos demonstraram ser positivos no uso coadjuvante de *L. Reuteri* no tratamento da doença periodontal.

**Palavras-chave:** Doença periodontal; Probióticos; Tratamento não cirúrgico; *L. Reuteri*.

## **ABSTRACT**

Non-surgical periodontal treatment is the most recommended therapy to reduce pathogens by performing supra and infra gingival instrumentation associated with increased motivation and oral hygiene instructions. In view of the resistance and side effects of the use of antibiotics associated with non-surgical periodontal treatment, the replacement with probiotics has been questioned.

The aim is to try to identify if there is any clinical and microbiological efficacy in the application of *Lactobacillus Reuteri* when applied concomitantly in the non-surgical treatment of periodontal disease. A search was conducted through PubMed Central, Online Knowledge Library, Science direct, Scielo and Cochrane databases from 2012 to 2022. The selection of studies and their eligibility was performed according to the PRISMA diagram starting from 38250 articles and obtained 9 articles.

Most of the studies showed to be positive on the coadjuvant use of *L. Reuteri* in the treatment of periodontal disease.

**Key Words:** Periodontal disease; Probiotics; Non surgical treatment; *L.Reuteri*.

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, porque sem vocês esta conquista não teria sido possível. Obrigada por nunca me fazerem desistir dos meus sonhos. Vocês são os melhores do mundo.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pilares, os meus pais. Por me terem transmitido os melhores ensinamentos, por lutarem diariamente pelo meu futuro. Por terem proporcionado a melhor experiência da minha vida e terem contribuído de todas as formas para eu perceber que “tenho em mim todos os sonhos do mundo” e que “tudo vale a pena se a alma não é pequena”.

Às minhas irmãs, por serem o meu porto de abrigo e por me fazerem crescer e aprender a cada dia que passa que o amor só se multiplica porque é dividido. Por me terem dado força e amor ao longo desta caminhada. A vocês, as melhores irmãs do mundo, Diana e Júlia.

A ti meu amor, que me acompanhou de corpo e alma neste percurso. Por me ouvires, por não me fazeres desistir, por me encheres de confiança a cada dia que passa e por me fazeres acreditar em mim mesma. Obrigada por teres atravessado o oceano para estar ao meu lado. Amo-te.

A ti Avô, por seres o meu grande pilar e por teres acreditado que isto seria possível desde que me lembro. És a estrelinha que mais brilha no céu “Onha” eu amo-te muito.

Minnie, o nosso amor é incondicional, eras a minha força e passaste a ser uma das minhas estrelinhas. Obrigada pela tua serenidade, és a saudade mais bonita.

Ao Porto, por me ter acolhido tão bem e por ter sido a minha casa durante 5 anos, ficarei profundamente grata a esta cidade.

À Universidade Fernando Pessoa, por me ter acolhido e me proporcionado uma das melhores experiências da minha vida.

Ao meu orientador, Filipe Castro, que desde o primeiro momento depositou uma grande confiança em mim. Obrigada, pelo apoio neste projeto e pela sua disponibilidade constante ao longo deste último ano. Não teria sido o mesmo, nem teria sido possível sem a sua ajuda incansável. União e força são as palavras que definem o nosso árduo trabalho.

Ao meu coorientador, Frias Bulhosa que mostrou desde o início a sua disponibilidade para a realização deste projeto, pelos conselhos e aprendizagem ao longo deste percurso. O meu muito obrigada.

E a todos os professores, que de alguma forma contribuíram para este percurso e aprendizagem constante.

Às minhas amigas, Inês Sousa e Daniela Oliveira que fizeram com que este percurso se tornasse menos difícil e melhor do que eu alguma vez imaginei. Obrigada pela cumplicidade e partilha, por estarem sempre presentes, amo-vos muito. Tenho a certeza que vão estar presentes todos os dias, independentemente da forma que seja, porque “a amizade nunca foi e nunca será a questão de presença física”. À minha binómia, Leonor Carvalho, por ter estado presente ao longo destes 5 anos, a minha companheira e a que me fez ver que a garra e coragem aparecem quando menos esperamos, uma lição de vida inigualável. Obrigada, amiga, gosto muito de ti.

A todos aqueles que sabem que me apoiaram nesta grande jornada, o meu grande obrigada.

## ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO .....	1
II.	MATÉRIAS E MÉTODOS .....	3
	2.1. Protocolo e registo .....	3
	2.2. Estratégia de pesquisa .....	3
	2.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	4
	2.4. Seleção dos estudos e elegibilidade .....	4
	2.5. Avaliação do Risco de Viés .....	5
III.	DESENVOLVIMENTO .....	5
	III-I. RESULTADOS.....	5
	3.1.1. Teughels et al., (2013) .....	9
	3.1.2. Tekce et al., (2015) .....	9
	3.1.3. Pelekos et al., (2019).....	9
	3.1.4. Ikram et al., (2019).....	9
	3.1.5. Sinulingga et al., (2020).....	9
	3.1.6. Pelekos et al., (2020).....	10
	3.1.7. Hadzic et al., (2021).....	10
	3.1.8. El bagoory et al., (2021) .....	10
	3.1.9. Sufaru et al., (2022) .....	11
	III-II. DISCUSSÃO .....	11
IV.	CONCLUSÃO .....	15
V.	BIBLIOGRAFIA .....	16
	ANEXO 1- Fluxograma prisma com as diferentes fases de pesquisa e processo de seleção dos estudos.....	18
	ANEXO 2- Análise do Risco de Viés de acordo com Joanna Briggs Institute critical appraisal. .....	19
	ANEXO 3- Comprovativo de submissão para publicação do artigo à revista <i>Journal of microorganisms</i> .....	20
	ANEXO 4- Comprovativo de publicação do artigo à revista <i>Journal of microorganisms</i> . ....	21

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia PICO.....	3
Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão.....	4
Tabela 3. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	6

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

**DP** – Doença periodontal;

**EFP** – Federação europeia de periodontologia;

**CDC**- Centers for disease control and prevention;

**IMHO** – Motivação e instruções de higiene oral;

**SRP**- Raspagem e alisamento radicular;

**PPD**- Profundidade da bolsa à sondagem;

**IP**- Índice de placa;

**IG**- Índice gengival

**BoP**- Sangramento à sondagem;

**WHO**- World Health Organization;

**FAO**- Food and Agriculture Organization;

**NK**- Natural killer;

**CAL**- Perda de inserção clínica;

**GBI**- Índice de sangramento gengival;

**REC**- Recessão gengival;

**GT**- Grupo teste;

**GC**- Grupo controlo;

**t**- Tempo de avaliação (em dias);

**TI**- Tempo inicial;

**TF**- Tempo final;

**RCT**- Randomizado e controlado;

**M**- Mulheres;

**H**- Homens;

**L. Reuteri**- Lactobacillus Reuteri.

## I. INTRODUÇÃO

A cavidade oral é um ambiente que dispõe de diversos nichos (saliva, fluido gengival e superfícies epiteliais ou mineralizadas) que alojam inúmeras bactérias das quais interagem de forma homóloga, em caso de saúde, ou de forma disbiótica quando associado à doença (Vestman *et al.*, 2015).

A Doença periodontal (DP) é uma doença desenvolvida por patógenos específicos resultantes da acumulação de placa bacteriana (inicialmente, ocorre uma resposta inflamatória nos tecidos periodontais e num estado mais avançado perda óssea e perda dentária (Theodoro *et al.*, 2019), que afeta todos os tecidos de suporte (gengiva, osso, ligamento periodontal, cimento radicular e tecido conjuntivo), manifestando-se de duas formas, das quais a gengivite (lesão reversível) e a periodontite.

De acordo com a federação europeia de periodontologia (EFP), a periodontite é definida como uma doença crónica multifatorial inflamatória associada à disbiose bacteriana e caracterizada pela perda progressiva dos tecidos de suporte do dente. É a 6ª patologia mais frequente no mundo e constitui a 2ª maior causa de perda dentária em todo o mundo (Morales *et al.*, 2016). Apresenta uma incidência de 47.2% de adultos com 30 ou mais anos afetando mais homens 56.4% que mulheres 38.4% de acordo com *Centers for disease control and prevention* (CDC). A terapia não cirúrgica periodontal tem como objetivo a redução dos agentes patogénicos, através da motivação e instruções de higiene oral (IMHO) assim como na realização de instrumentação supra e infra gengival através de raspagem e alisamento radicular (SRP) em bolsas  $\geq 4$  mm permitindo uma remoção mecânica do biofilme. O seu maior objetivo é reduzir profundidade da bolsa à sondagem (PPD), índice de placa (IP) e sangramento à sondagem (BoP) (Vohra *et al.*, 2020; Pudgar *et al.*, 2021).

Nos casos de periodontite avançada e bolsas profundas recidivantes coadjuvantes à SRP é implementado antibioterapia, sendo o mais comum, amoxicilina mais metronidazol e menos vulgarmente metronidazol e azitromicina (Teughels *et al.*, 2020). Geralmente, as bactérias gram negativas anaeróbias são mais sensíveis ao metronidazol, no entanto, *A. actinomycetemcomitans* é mais sensível à amoxicilina e mais resistente ao metronidazol. Porém, a implementação de amoxicilina mais metronidazol apresenta efeitos clínicos e microbiológicos mais favoráveis (mesmo sem a presença de *A. actinomycetemcomitans*) comparativamente ao uso de metronidazol isolado, apesar de, apresentar mais efeitos adversos (Jentsch, Dietrich e Eick., 2020).

Contudo, verificamos alguns casos de resistência microbiana, (Patyna *et al.*, 2021), bem como, recolonização no mesmo local e efeitos adversos associados (Sinulingga *et al.*, 2020; Adamovic *et al.*, 2021). Nesse sentido, tem se questionado o poder dos probióticos (Adamovic *et al.*, 2021) no tratamento da DP pois sabe-se que a mudança da composição bacteriana patogénica é temporária mesmo quando combinado com antissépticos ou antibióticos (Quiryneen *et al.*, 2002).

A *World Health Organization* (WHO) e a *Food and Agriculture Organization* (FAO) caracteriza os probióticos como microrganismos vivos, que quando administrado em quantidades ideais promovem benefícios para a saúde geral do indivíduo (Hill *et al.*, 2014). Nos últimos anos há um interesse crescente no uso de probióticos para a saúde oral (Pelekos *et al.*, 2019), pois sabe-se que os mesmos estimulam o sistema imunológico da mucosa oral reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias.

As principais formas de atuação dos probióticos são produzir substâncias antibacterianas contra periodontopatogénicos, realizar modulação inata e adquirida na defesa do hospedeiro (aumento da atuação das células *natural killer* (NK)) e, por fim, aumentar o número de bactérias benéficas para retardar a recolonização de bactérias periodontopatogénicas (Grusovin *et al.*, 2020). Considera-se que os probióticos mais utilizados e evidenciados em diversos estudos são *Lactobacillus Reuteri*, *Bifidobacterium Spp*, *Lactobacillus Plantarum*, *Lactobacillus Brevis* e *Lactobacillus Rhamnosus*. Contudo, o probiótico mais utilizado no tratamento coadjuvante à SRP especialmente em bolsas profundas é *Lactobacillus Reuteri* (Pudgar *et al.*, 2021).

As suas propriedades antibacterianas (Laleman *et al.*, 2020) e imuno-inflamatórias (redução de metalloproteinase-8 no fluido gengival crevicular) no tratamento da DP, bem como, a sua capacidade de prevenir o crescimento de microrganismos patogénicos (Theodoro *et al.*, 2019) são características que evidenciam o uso do probiótico *L. Reuteri*.

*L. Reuteri* é uma bactéria heterofermentativa que possui duas cepas, DSM 17938 que atua como um antibiótico produzindo reuterina induzindo stress oxidativo em patógenos e ATCC PTA 5289 com características anti-inflamatórias produzindo TNF x; IL-8; IL-1beta (Grusovin *et al.*, 2020).

O objetivo principal é tentar identificar se existe alguma eficácia clínica e microbiológica na aplicação de *L. Reuteri* quando aplicado concomitantemente no tratamento não cirúrgico da DP e reduzir bactérias como *Tannerella Forsythia* (Vohra *et al.*, 2020), *Treponema Denticola* (Szkardkiewicz *et al.*, 2014), *Prevotella Intermedia*, *Aggregatibacter*

*Actinomyces comitans* e *Porphyromonas Gingivalis* (Laleman *et al.*, 2020; Vohra *et al.*, 2020).

## II. MATÉRIAS E METÓDOS

### 2.1. Protocolo e registo

Esta metodologia está representada de acordo com o diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*) apresentada por (Huttin *et al.*, 2015; Page *et al.*, 2020) que se encontra como anexo nº1.

### 2.2. Estratégia de pesquisa

Esta análise foi realizada de forma independente, por 3 autores (C.O; F.C e J.F.B), onde os resultados discutidos foram analisados pela atribuição de critérios de inclusão e de exclusão da análise individual de cada artigo. A análise nesta revisão foi realizada pela leitura do título, *abstract* e leitura integral do artigo, tendo-se chegado ao conjunto para inclusão de 9 artigos que irão integrar esta revisão sistemática. Esta metodologia encontra-se representada de acordo com o diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*) apresentada por (Huttin *et al.*, 2015; Page *et al.*, 2020) que se encontra como anexo nº2.

Este trabalho tenta responder de acordo com a estratégia PICO, apresentada na tabela nº1, à seguinte questão de investigação “*Será que a administração do probiótico L Reuteri coadjuvante ao tratamento não cirúrgico periodontal resultará em melhores resultados clínicos comparativamente ao tratamento não cirúrgico periodontal isolado?*”.

**Tabela 1.** Estratégia PICO

P (População)	Pacientes com doença periodontal
I (Intervenção)	Administração do probiótico <i>L. Reuteri</i> no tratamento não cirúrgico periodontal.
C (Comparação)	Comparar resultados da administração do probiótico <i>L. Reuteri</i> adjuvante ao tratamento não cirúrgico periodontal comparativamente ao tratamento não cirúrgico isolado.
O (Resultados)	Possível redução dos parâmetros clínicos (PPD, BOP, IP, CAL, IG, GBI e REC) quando associado o probiótico <i>L. Reuteri</i> ao tratamento não cirúrgico periodontal.

### 2.3. Critérios de inclusão e exclusão

A pesquisa foi submetida a critérios de inclusão e exclusão, apresentados na tabela nº2. Foram selecionados apenas os artigos de idioma inglês, artigos publicados nos últimos 10 anos e os que apresentam informação relevante para a temática em estudo.

**Tabela 2.** Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Espaço temporal nos últimos 10 anos	Outras espécies que não sejam humanos
Idioma em inglês	Estudos <i>in vitro</i>
Texto integral disponível	Revisões e Meta-Análises
Ensaio clínico	Estudos que incluam pacientes fumadores
Ensaio clínico controlados randomizados	
Ensaio clínico controlados	
Ensaio clínico duplamente cego	
Estudos em humanos	

### 2.4. Seleção dos estudos e elegibilidade

Em termos metodológicos e tendo por base os objetivos delineados, foi realizado uma Revisão Sistemática através da pesquisa de artigos científicos presentes nas bases de dados on-line, *PubMed Central (PMC)*, *Biblioteca do Conhecimento On-line (B-On)*, *Science direct*, *Scielo e Cochrane library* (entre o mês de Junho 2022 e Outubro 2022) com o recurso às seguintes palavras-chave: "*periodontal disease*", "*non surgical treatment*", "*probiotics*" e "*L. Reuteri*" associadas com o marcador booleano "AND" e "OR". Na fase de identificação foram obtidos 38250 artigos, dos quais foram removidos por duplicação (n=2573) ficando com 35677. Na fase de seleção, foram eliminados 35125 por não apresentarem interesse através da leitura do título, sendo que, consecutivamente apenas 552 artigos apresentaram relevância. Após a leitura do *abstract* foram eliminados 528 artigos, resultando 24 artigos que foram analisados na íntegra pelos dois autores (C.O e F.C) e em caso de dúvida ou não concordância analisado por um terceiro investigador (J.F.B). Dos 24 artigos analisados foram excluídos 4 artigos que não abordavam o tratamento periodontal não cirúrgico, 8 artigos por não ser utilizado a cepa *L. Reuteri*, 1 artigo por ser um estudo *in vitro* e por último 2 artigos por a amostra incluir pacientes fumadores, finalizando com o total de 9 artigos que compreendiam os critérios de inclusão e exclusão definidos pelos revisores após a leitura íntegra de cada artigo.

## **2.5. Avaliação do Risco de Viés**

As características dos artigos analisados e selecionados para esta revisão são apresentadas através do anexo nº2.

Para os 9 artigos que compreendiam os resultados obtidos foi utilizada a ferramenta de análise de risco de viés de *Joanna Briggs Institute critical appraisal (2017)*.

Após a análise desta ferramenta foram mantidos os 9 artigos. Em geral, todos os estudos demonstraram uma boa avaliação assim como um bom nível de evidencia científica.

## **III. DESENVOLVIMENTO**

Apresenta-se após leitura e análise integrativa dos 9 artigos incluídos nesta revisão sistemática, os resultados obtidos.

### **III-I. RESULTADOS**

Concluída a fase de pesquisa bibliográfica sobre a influência de *L. Reuteri* no tratamento não cirúrgico da doença periodontal resultaram 9 artigos à luz da evidência científica atual. Deste modo, para uma melhor compreensão da literatura selecionada, estritamente relacionada com o tema, são descritos abaixo os diversos objetivos de cada estudo, assim como materiais e métodos e resultados que serão posteriormente analisados e discutidos.

Nos resultados obtidos foram tidos em conta os seguintes critérios clínicos PPD, BoP, IP, CAL, IG, GBI e REC.

**Tabela 3. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática**

Artigo	Tipo de estudo	Objetivo	Dimensão da amostra	Idade dos indivíduos e gênero	Momentos de avaliação	Administração de <i>L.Reuteri</i>	Crítérios clínicos avaliados	Avaliação inicial (TI)	Outras avaliações	Avaliação final (TF)	P (valor de significância intergrupo)
<b>E1</b> (Teughels <i>et al.</i> , 2013)	RCT duplamente cego, de “braços paralelos”	Avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos de <i>L. Reuteri</i> (pastilha) como adjuvante à SRP em comparação com SRP mais placebo	30 pacientes	(>18 anos) (15 M e 15 H)	t=0 dias t=21 dias t=42 dias t=63 dias t=84 dias	Pastilha (2x ao dia durante 84 dias)	PPD, CAL, REC, BoP	<b>GC-</b> CAL:4.97±0.61mm; PPD:4.32±0.50mm; REC:0.66±0.73mm; BoP:67.53±11.37%;  <b>GT-</b> CAL:4.97±1.01mm; PPD:4.15±0.71mm; REC:0.82±0.71mm; BoP:70.70±14.53%;	S/R	<b>GC-</b> CAL:4.21±0.67mm; PPD:2.93±0.40mm; REC:1.28±0.42mm; BoP:16.58±10.54%;  <b>GT-</b> CAL:3.97±0.97mm; PPD:2.73±0.57mm; REC:1.24±0.75mm; BoP:15.51±11.92%;	<b>PPD</b> t=0 dias (p>0.05); t=21 dias, t= 42 dias, t=63 dias (p S/R); t=84 dias (p=0.097);  <b>CAL</b> t=0 dias (p>0.05); t=21 dias, t= 42 dias, t=63 dias (p S/R); t=84 dias (p>0.05);  <b>REC</b> t=0 dias (p>0.05); t=21 dias, t= 42 dias, t=63 dias (p S/R); t=84 dias (p>0.05);  <b>BoP</b> t=0 dias (p>0.05); t=21 dias, t= 42 dias, t=63 dias (p S/R); t=84 dias (p>0.05);
<b>E2</b> (Tekce <i>et al.</i> , 2015)	RCT paralelo e duplamente cego	Avaliar o efeito das pastilhas de <i>L. Reuteri</i> (clínicos e microbiológicos) como um tratamento adjuvante à SRP para pacientes com periodontite crônica.	40 pacientes	18-22 anos (22 M e 18 H)	t=0 dias t=21 dias t=90 dias t=180 dias t=360 dias	Pastilha (2 x ao dia durante 28 dias)	BoP, IP, IG e PPD	<b>GC-</b> IG:2.12±0.21%; PPD:5.36±0.72mm; IP:2.30±0.41%; BoP: 88.65±4.11%;  <b>GT-</b> IG:2.12±0.15%; PPD:5.23±0.68mm; IP:2.29±0.28%; BoP: 88.90±7.66%;	<b>GC-</b> IG: t=21 dias 1.34±0.48%, t=90 dias 1.53±0.48%, t=180 dias 1.54±0.35%;  PPD: t=21 dias 4.60±0.71mm, t=90 dias 4.51±0.71mm, t=180 dias 4.66±0.69mm;  IP: t=21 dias 0.93±0.41%, t=90 dias 1.14±0.29%, t=180 dias 1.23±0.35%;  BoP: t=21 dias 25.65±4.75%, t=90 dias 21.85±3.98%, t=180 dias 19.95±4.88%;  <b>GT-</b> IG: t=21 dias 0.61±0.28%, t=90 dias 0.76±0.35%, t=180 dias 0.69±0.37%;  PPD: t=21 dias 4.03±0.74 mm, t=90 dias 3.80±0.75 mm, t=180 dias 3.38±0.86 mm;	<b>GC-</b> IG:1.66±0.36%; PPD:4.80±0.70mm; IP:1.39±0.28%; BoP: 19.05±4.84%;  <b>GT-</b> IG:0.80±0.38%; PPD:3.49±0.87mm; IP:0.73±0.24%; BoP:11.05±3.99%;	<b>IG</b> t=0 dias (p>0.05); t=21 dias (p<0.005); t=90 dias (p<0.005); t=180 dias (p<0.005); t=360 dias (p<0.005).  <b>PPD</b> t=0 dias (p>0.05); t=21 dias (p=0.001); t=90 dias (p=0.001); t=180 dias (p=0.001); t=360 dias (p=0.001).  <b>IP</b> t=0 dias (p>0.05); t=21 dias (p<0.005); t=90 dias (p<0.005); t=180 dias (p<0.005); t=360 dias (p<0.005).  <b>BoP</b> t=0 dias (p>0.05); t=21 dias (p<0.005); t=90 dias (p<0.005); t=180 dias (p<0.005); t=360 dias (p<0.005).

Influência de “*L. Reuteri*” no tratamento não cirúrgico da doença periodontal - Revisão Sistemática

									IP: t=21 dias 0.48±0.17%, t=90 dias 0.60±0.21%, t=180 dias 0.63±0.24%;  BoP: t=21 dias 21.50±5.88%, t=90 dias 16.65±4.21%, t=180 dias 12.30±4.82%			
<b>E3</b> (Pelekos et al., 2019)	RCT paralelo duplamente cego	Avaliar a eficácia do probiótico <i>L. Reuteri</i> como adjuvante à SRP no tratamento da doença periodontal.	41 pacientes	52.3 média de idade, >35 anos (26 M e 15 H)	t=0 dias t=90 dias t=180 dias	Pastilha (2x ao dia, durante 28 dias)	BoP, IP, CAL e PPD	<b>GC-</b> CAL:4.9±1.7mm; PPD:3.5±1.0mm; IP:52.8±24.8%; BoP: 69.1±27.8%;  <b>GT-</b> CAL:4.2±1.3mm; PPD:3.1±0.6mm; IP:41.9±23.7%; BoP: 59.5±21.3%;	<b>(90 dias)</b>  <b>GC-</b>  CAL:4.6±1.6mm; PPD:3.0±0.6mm; IP:29.7±21.2%; BoP:42.2±17.6%;  <b>GT-</b> CAL:4.0±1.3mm; PPD:2.7±0.5mm; IP:26.5±15.1%; BoP:37.4±20.1%;	<b>GC-</b> CAL:4.6±1.6mm; PPD:2.9±0.6mm; IP:23.7±16.7%; BoP: 36.7±17.1%;  <b>GT-</b> CAL:4.0±1.3mm; PPD:2.6±0.4mm; IP:22.3±13.7%; BoP: 29.6±12.1%;	<b>BoP</b> t=0 dias (p=0.215); t=90 dias (p=0.434); t=180 dias (p=0.180);  <b>IP</b> t=0 dias (p=0.163); t=90 dias (p=0.735); t=180 dias (p=0.99);  <b>CAL</b> t=0 dias (p=0.241); t=90 dias (p=0.175); t=180 dias (p=0.167);  <b>PPD</b> t=0 dias (p=0.230); t=90 dias (p=0.141); t=180 dias (p=0.246);	
<b>E4</b> (Ikram et al., 2019)	RCT duplamente cego	Avaliar a eficácia clínica da SRP isoladamente e SRP juntamente com probiótico adjuvante contendo <i>L. Reuteri</i> no tratamento da periodontite crônica e comparar a eficácia dos dois tratamentos	28 pacientes	S/I de idade (11 M e 17 H)	t=0 dias t=42 dias t=84 dias	Tópica, em pasta (mistura de água mais pó) (2 x ao dia durante 84 dias)	BoP, IP, CAL e PPD	<b>GC-</b> CAL:4.12±0.74mm; PPD:4.25±1.12mm; IP:84.58±8.06%; BoP:71.94±23.13%;  <b>GT-</b> CAL:4.08±0.66mm; PPD:4.32±0.91mm; IP:85.23±8.23%; BoP:70.47± 11.8%;	<b>(42 dias)</b> <b>GC-</b>  CAL:3.99±0.89mm; PPD:4.08±0.76mm; IP:54.38±8.13%; BoP:58.23± 12.77%;  <b>GT-</b> CAL:3.69±0.67mm; PPD:3.44±0.64mm; IP:43.46±9.17%; BoP:34.25± 6.32%;	<b>GC-</b> CAL:3.86±0.59mm; PPD:3.95±0.78mm; IP:33.67±9.47%; BoP:46.24±11.40%;  <b>GT-</b> CAL:3.24±0.47mm; PPD:2.54±0.52mm; IP:26.28±4.12%; BoP:13.89±3.25%;	<b>BoP</b> t=0 dias (p>0.05); t=42 dias ( <b>p=0.001</b> ); t=84 dias ( <b>p=0.001</b> );  <b>IP</b> t=0 dias (p>0.05); t=42 dias ( <b>p=0.001</b> ); t=84 dias (p=0.18);  <b>CAL</b> t=0 dias (p>0.05); t=42 dias ( <b>p=0.001</b> ); t=84 dias ( <b>p=0.001</b> );  <b>PPD</b> t=0 dias (p>0.05); t=42 dias ( <b>p=0.01</b> ); t=84 dias ( <b>p=0.001</b> );	
<b>E5</b> (Simulingga et al., 2020)	RCT	Avaliar o efeito de <i>L. Reuteri</i> nos níveis de CAL e IL-4 em pacientes com periodontite após SRP	16 pacientes	20-56 anos (S/I) de género	t=0 dias t=14 dias	Pastilha durante 14 dias (S/I) da quantidade de vezes usada	CAL	<b>GC-</b> CAL:6.70±0.82mm; <b>GT-</b> CAL:6.70±0.82 mm;	N/A	<b>GC-</b> CAL:4.70±0.67mm; CAL:3.90±1.37 mm;	<b>GT-</b>	<b>CAL</b> t=0 dias (p>0.05); t=14 dias ( <b>p&lt;0.05</b> );
<b>E6</b> (Pelekos et al., 2020)	RCT duplamente cego de “braços paralelos”	Avaliar os efeitos do probiótico <i>L. Reuteri</i> como um adjuvante S/RSD com placebo em molares com bolsas profundas	40 pacientes	52.00 média de idade (26 M e 14 H)	t=0 dias t=90 dias t=180 dias	Pastilhas (2x ao dia durante 28 dias)	BoP, IP, CAL e PPD	<b>GC-</b> CAL:8.02±2.32mm; PPD:6.38±1.68mm; IP:S/R 221(93.2%); BoP:  <b>GT-</b> CAL:7.61±1.99mm; PPD:5.95±1.19mm;	<b>(90 dias)</b>  <b>GC-</b> CAL:7.59±2.53mm; PPD:5.30±1.92mm; BoP:149(62.9%);  <b>GT-</b> CAL:7.00±2.20mm; PPD:4.71±1.41mm; BoP:116(55.2%);	<b>GC-</b> IP:S/R      <b>IP:</b> S/R      <b>IP:</b> S/R	<b>GC-</b> CAL:7.50±2.58mm; PPD:4.97±1.91mm; IP:S/R BoP:145(61.2%);  <b>GT-</b> CAL:7.07±2.20mm; PPD:4.55±1.37mm; IP:S/R BoP:110(52.4%);	<b>BoP</b> t=0 dias (p=0.09); t=90 dias (p=0.12); t=180 dias (p=0.07);  <b>IP</b> S/R      <b>CAL</b> t=0 dias (p=0.12); t=90 dias ( <b>p=0.02</b> ); t=180 dias (p=0.09);

Influência de “*L. Reuteri*” no tratamento não cirúrgico da doença periodontal - Revisão Sistemática

											PPD t=0 dias (p=0.07); t=90 dias (p=0.002); t=180 dias (p=0.07);
E7 (Hadžić <i>et al.</i> , 2021)	RCT	Avaliar os efeitos das pastilhas de <i>L. Reuteri</i> (DMS 17938 e ATCC PTA 5289), como agente terapêutico adjuvante em combinação com raspagem e alisamento radicular.	40 pacientes	35-50 anos (21 M e 19 H)	t=0 dias t=40 dias	Pastilha (2 x ao dia, durante 40 dias)	BoP, IP, CAL e GBI	GC- CAL:6.1±1.3mm; BoP:73.2±25.5%; IP:2.3±0.71%; GBI:85.1±13.8%;  GT- CAL:5.8±1.9mm; BoP:66.7±23.1%; IP:2.1±0.63%; GBI: 83.3±16.2%;	N/A	GC- CAL:5.6±0.8mm; BoP:31.9±9.8%; IP:0.34±0.22%; GBI: 35.1±13.5%;  GT- CAL:4.1±0.4mm; BoP:49.2±10.1%; IP:0.55±0.23%; GBI: 67.5±12.3%;	BoP t=0 dias (p=0.4035); t=40 dias (p<0.001);  IP t=0 dias (p=0.3520); t=40 dias (p=0.0054);  CAL t=0 dias (p=0.5635); t=40 dias (p=0.0169);  GBI t=0 dias (p=0.7073); t=40 dias (p<0.001);
E8 (El-Bagoory <i>et al.</i> , 2021)	RCT	Determinar o benefício adicional de <i>L. Reuteri</i> (DSM 17938) à SRP no tratamento da doença periodontal no que diz respeito aos parâmetros clínicos e microbiológicos	12 pacientes	35-55 anos (3M e 9 H)	t=0 dias t=90 dias t=180 dias	Local, em seringa (TI, após 7,14 e 28 dias)	BoP, IP, CAL e PPD	GC- CAL:3.30±0.48mm; PPD:5.30±0.48mm; IP: 100% (>2/3 de superfície dentária exposta); BoP:100%;  GT- CAL:3.10±0.32mm; PPD:5.10±0.32mm; IP: 100% (>2/3 de superfície dentária exposta); BoP:100%;	(90dias) GC- CAL:1.50±0.71mm; PPD:3.50±0.71mm; IP:50% (<1/3 da superfície dentária exposta) e 50% (>1/3 superfície dentária exposta); BoP:70%;  GT- CAL:0.90±0.32mm; PPD:2.90±0.32mm; IP: 100% (<1/3 da superfície dentária exposta); BoP:0%;	GC- CAL:2.30±0.67mm; PPD:4.30±0.67mm; IP:50% (>1/3 superfície dentária exposta) e 50% (>2/3 de superfície dentária exposta); BoP:100%;  GT- CAL:1.30±0.48mm; PPD:3.30±0.48mm; IP: 70% (>1/3 superfície dentária exposta) e 30% (>2/3 de superfície dentária exposta); BoP:40%;	CAL t=0 dias (p=0.276); t=90 dias (p=0.022); t=180 dias (p=0.001);  PPD t=0 dias (p=0.276); t=90 dias (p=0.022); t=180 dias (p=0.001);  IP t=0 dias (p=1.000); t=90 dias (p=0.033); t=180 dias (p=0.650)  BoP t=0 dias (p=1.000); t=90 dias (p=0.003); t=180 dias (p=0.011)
E9 (Sufaru <i>et al.</i> , 2022)	Estudo prospectivo <i>split mouth</i>	Avaliar os efeitos clínicos com a aplicação local de <i>L. Reuteri</i> (DSM 17938) em bolsas periodontais na periodontite severa	40 pacientes	48.65 média de idade (21 M e 19 H)	t=0 dias t=90 dias	Tópica (2 quadrantes por paciente), em 5 momentos (TI, após 7,14, 21 e 28 dias)	BoP, CAL e PPD	GC- CAL:5.02±0.65mm; PPD:6.09±0.51mm; BoP:81.67±6.5%; GT- CAL:4.96±0.63mm PPD:6.04±0.42mm BoP:80.90±6.35%;	N/A	GC- CAL:4.65±0.62mm; PPD:5.58±0.49mm; BoP:26.40±9.54; GT- CAL:3.97±0.65mm; PPD:5.13±0.54mm; BoP:14.92±6.17%;	BoP t=0 dias (p=0.595); t=90 dias (p<0.001); CAL t=0 dias (p=0.650); t=90 dias (p<0.001); PPD t=0 dias (p=0.650); t=90 dias (p<0.001);

N/A: Não aplicável; S/R- Sem resultados; S/I- Sem identificação

Resultados estatisticamente significativos marcados a **negrito**

### **3.1.1. Teughels *et al.*, (2013)**

No início do estudo, não havia nenhuma diferença entre os dois grupos ( $p>0.05$ ). Para o parâmetro PPD não houve uma redução significativa, mas sim com tendência no TF ( $p=0.097$ ). Já relativamente a CAL, REC e BoP não houve uma redução significativa ( $p>0.05$ ). No entanto, este estudo não evidenciou o nível de significância intragrupo em nenhum dos parâmetros clínicos.

### **3.1.2. Tekce *et al.*, (2015)**

No início do estudo, não havia nenhuma diferença significativa ( $p>0.05$ ) entre os dois grupos. Contudo no decorrer do estudo, ocorreu uma melhoria significativa intragrupo, quer no GT, quer no GC em todos os momentos de avaliação ( $p= 0.001$ ), em todos os parâmetros clínicos avaliados (IP, IG, BoP e PPD), para além disso, ocorreu uma melhoria significativa em todos os parâmetros clínicos e em todos os momentos de avaliação intergrupo (com exceção do TI) a favor do GT, no PPD ( $p=0.001$ ) e no IP, IG e BoP ( $p<0.005$ ).

### **3.1.3. Pelekos *et al.*, (2019)**

No início do estudo, não havia nenhuma diferença entre os dois grupos ( $p>0.05$ ). Em todos os parâmetros clínicos avaliados (CAL, PPD, BoP e IP) quer no GT quer no GC apresentaram uma redução significativa ( $p<0.001$ ) intragrupo em todos os momentos de avaliação. No entanto, não ocorreu uma redução significativa intergrupo ( $p>0.05$ ).

### **3.1.4. Ikram *et al.*, (2019)**

No início do estudo, não havia nenhuma diferença entre os dois grupos ( $p>0.05$ ). No parâmetro clínico PPD, CAL, BoP e IP houve reduções estatisticamente significativas quer no GT quer no GC ( $p=0.001$ ). No que diz respeito, a relação intergrupo, no parâmetro clínico PPD houve reduções estatisticamente significativas intergrupo aos 42 dias ( $p=0.01$ ) e nos parâmetros CAL, IP e BoP também apresentaram reduções estatisticamente significativas intergrupo aos 42 dias ( $p=0.001$ ). Já aos 84 dias, PPD, CAL e BoP apresentaram reduções estatisticamente significativas intergrupo ( $p=0.001$ ), por outro lado, o IP não apresentou uma redução estatisticamente significativa intergrupo ( $p=0.18$ ).

### **3.1.5. Sinulingga *et al.*, (2020)**

No início do estudo, não havia nenhuma diferença significativa ( $p>0.05$ ) intergrupo. O parâmetro clínico avaliado neste estudo foi o CAL. Em ambos os grupos, ocorreu uma redução significativa intragrupo de  $p<0.004$ . Salientado que houve uma redução significativa intergrupo ( $p<0.05$ ) a favor do GT.

### **3.1.6. Pelekos *et al.*, (2020)**

No início do estudo, não havia nenhuma diferença entre os dois grupos ( $p>0.05$ ). Para os parâmetros PPD, CAL, BoP houve uma redução significativa intragrupo ( $p<0.001$ ), quer no GC quer no GT. Por outro lado, o IP não apresenta resultados no estudo (S/R).

No que diz respeito à relação intergrupo aos 90 dias houve reduções significativas a favor do GT nos parâmetros clínicos PPD ( $p=0.002$ ) e CAL ( $p=0.02$ ), já o BoP não apresentou reduções significativas ( $p=0.12$ ) a favor do GT.

Por outro lado, aos 180 dias não houve diferenças significativas nos parâmetros clínicos PPD ( $p=0.07$ ), CAL ( $p=0.09$ ) e BoP ( $p=0.07$ ). Já o parâmetro BoP não há diferenças significativas aos  $t=90$  ( $p=0.12$ ) e aos  $t=180$  dias ( $p=0.07$ ).

### **3.1.7. Hadzic *et al.*, (2021)**

No início do estudo, não havia nenhuma diferença significativa ( $p>0.05$ ) intergrupo. O IP não apresentou reduções significativas intergrupo a favor do GT ( $p=0.0054$ ). Por outro lado, o GBI apresentou reduções significativas intergrupo a favor do GT ( $p<0.0001$ ), bem como, o CAL que apresentou também reduções significativas intergrupo a favor do GT ( $p=0.0169$ ). Por fim, o BoP, em que houve reduções significativas a favor do GT ( $p<0.0001$ ). No entanto, este estudo não apresentou o nível de significância intragrupo para nenhum dos parâmetros clínicos.

### **3.1.8. El bagoory *et al.*, (2021)**

No início do estudo, não havia nenhuma diferença significativa intergrupo ( $p>0.05$ ) em todos os parâmetros clínicos avaliados. Contudo, o IP aos 90 dias quer no GT ( $p=0.002$ ) quer no GC ( $p=0.002$ ) ocorreram reduções significativas intragrupo, com melhorias intergrupo a favor do GT aos 90 dias ( $p=0.033$ ). Aos  $t=180$  dias houve uma redução estatisticamente significativa intragrupo no GT ( $p=0.008$ ) e no GC ( $p=0.025$ ), sem diferença estatisticamente significativa intergrupo.

No que diz respeito a BoP, ocorreu uma melhoria significativa intragrupo no GT aos  $t=90$  dias ( $p=0.002$ ) e aos  $t=180$  dias ( $p=0.014$ ) contrariamente ao GC que não apresentou melhorias

significativas aos t=90 dias (p=0.083) e aos t=180 dias (p=1.000), no entanto, houve melhorias intergrupo a favor do GT aos t=90 dias (p=0.003) e aos t=180 dias (p=0.011).

A PPD apresentou em ambos os grupos uma melhoria significativa intragrupo. No GT aos t=90 dias (p=0.003) e aos t=180 dias (p=0.004) e no GC aos 90 dias (p=0.004) e aos t=180 dias (p=0.008). Adicionalmente, ocorreu uma melhoria intergrupo a favor do GT aos t=90 dias (p=0.022) e aos t=180 dias (p=0.001).

Por último, o CAL apresentou em ambos os grupos uma melhoria significativa intragrupo. No GT aos t=90 dias (p=0.003) e aos t=180 dias (p=0.004) e no GC aos t=90 dias (p=0.004) e aos t=180 dias (p=0.008). Adicionalmente, ocorreu uma melhoria intergrupo a favor do GT aos t=90 dias (p=0.022) e aos t=180 dias (p=0.001).

### **3.1.9. Sufaru *et al.*, (2022)**

Os resultados do estudo demonstraram que não ocorreram diferenças significativas entre GT e GC no início do estudo na PPD (p=0,650), BoP (p= 0,650) e CAL (p=0,595). No GC e no GT ocorreu uma redução significativa de (p<0.001) intragrupo em todos os parâmetros clínicos avaliados. Para além disso, ocorreu uma redução significativa intergrupo a favor do GT aos 90 dias e aos 180 dias em todos os parâmetros clínicos (p<0.001).

## **III-II. DISCUSSÃO**

Após uma pesquisa rigorosa e detalhada, resultaram 9 estudos, que demonstraram resultados relativos à influência de *L. Reuteri* no tratamento não cirúrgico da DP. Sendo que, a maioria dos artigos suportam os benefícios clínicos relativamente à administração de *L. Reuteri* como adjuvante à SRP quando comparada à SRP isolada. A maioria dos artigos apresentavam o facto dos participantes não poderem usar qualquer antibioterapia durante o estudo e de apenas serem permitidos pacientes sistemicamente saudáveis, na maioria dos artigos foram dadas instruções de higiene oral (apenas o E5 não evidência) e algumas técnicas de escovagem foram evidenciadas como a técnica *Bass* modificada (E4 e E8) e técnica de *Stilmann* modificada (E7), bem como, auxiliares de higiene oral foram evidenciados o fio dentário (E8 e E9) e escovilhões Curaprox® (E7), as pastas dentífricas Colgate® total (E1 e E4) também foi evidenciada.

Por outro lado, esta revisão sistemática apesar de incluir critérios rigorosos de inclusão e exclusão e uma avaliação detalhada e exaustiva do risco de viés, apresentou algumas limitações na correlação dos artigos, pois apesar de se ter focado apenas no probiótico *L.Reuteri*, houve uma diferença nas cepas de *L. Reuteri* ao longo da análise de todos os estudos, sabemos que, a

cepa DSM 17938 não apresenta resistência indesejada e a cepa ATCCPTA 5289 exibe resistência (Sufaru *et al.*, 2022), o que induz nos que os resultados possam ser alterados dependendo da cepa utilizada. O E5, E8 e E9 foi apenas utilizada a cepa DSM 17938, na forma pastilha, local e tópica correspondentemente. Já o E1, E3, E6 e E7 utilizaram as duas cepas *L. Reuteri* DSM 17938 e ATCC PTA 5289. Por outro lado, o E2 e o E4 não evidenciam qual ou quais cepas foram usadas. Ainda na seleção da administração de *L. Reuteri* para além de terem variado as cepas nos vários estudos, a forma de administração também foi modificada variando em local (E8), tópica (E4 e E9) e em pastilhas (E1, E2, E3, E5, E6 e E7). Todos os artigos que mencionaram o uso de pastilha, apesar de haver uma variação quanto aos dias da toma, referiram a toma de *L. Reuteri* 2 vezes por dia. O facto de não constar a dosagem de *L. Reuteri* é outra limitação, uma vez que, para diferentes diagnósticos (gingivite ou periodontite) a dose administrada deverá ser ajustada a cada paciente. É de constar que o diagnóstico de periodontite segundo a nova classificação de periodontologia pela AAP e EFP, engloba vários estádios consoante a severidade e complexidade da mesma, bem como, o grau (risco de progressão). A inexistência de protocolos padronizados, individualizados e seletivos para cada paciente não é ainda conhecido e acaba por ser uma limitação na realização desta revisão sistemática.

Como também, por outros fatores, como as sessões de SRP serem diferentes nos vários estudos, o E2 e o E8 evidenciaram que foi realizada 2 vezes no período de uma semana, já o E3 e o E6 referem que a SRP foi realizada em 5 consultas, o E1 referiu que a SRP foi efetuada em dois dias consecutivos e por outro lado, o E4, E5, E7 e E9 não esclarece quantas vezes os pacientes foram submetidos ao tratamento, induzem apenas que foi realizada uma vez a SRP. Todos os artigos tidos em consideração, são do tipo RCT (alguns duplamente cegos), sendo que, apenas um artigo é prospetivo *split-mouth* (E9). A idade, que varia entre os 18 e os 56 anos, é outro fator fundamental que condiciona a comparação dos artigos, assim como, o número de pacientes que varia entre os 12 pacientes e os 40 pacientes. Ainda assim, os critérios clínicos avaliados não são os mesmos em todos os artigos, sendo, dispares uns para os outros (variando entre PPD, BoP, IP, CAL, IG, GBI e REC). Os critérios clínicos GBI (presente no E7), IG (presente no E2) e REC (presente no E1) são parâmetros clínicos presentes apenas em um estudo, condicionando a correlação dos mesmos, daí a necessidade dos parâmetros clínicos serem iguais em todos os estudos, bem como, o tempo de “follow up” que é outra característica que limita a correlação dos artigos, três têm a duração de 180 dias, um tem a duração de 360 dias, dois têm a duração de 84 dias, um com a duração de 90 dias, outro com a duração de 40 dias e, por fim, um com a duração de 14 dias. O momento de avaliação de 21 dias e de 42 dias são tempos de “follow up”

que não nos permite comparar resultados apesar de estar presente em dois estudos (E1 e E2), porém no E1 não apresenta resultados (aos 21, 42 e 63 dias) sem ser no TI e no TF (t=84 dias).

Aos 90 dias, o parâmetro clínico BoP apresentou uma maior redução no E8 de 100%, seguido do E2 com uma redução de 73.25%, E9 com redução de 66.07%, E6 com redução de 32.9% e por fim E3 com uma redução de 22.1%. O parâmetro CAL no E8 a maior redução de 70,97%, seguida do E9 com redução de 19.96%, E6 com redução de 8,02% e por fim, E3 com redução de 4,96%. A PPD com uma maior redução no E8 de 43,14%, seguido do E2 com redução de 27,34%, E6 com redução de 20,84%, E9 com redução de 15,07% e por fim, o E3 com uma redução de 12,9%. Já o IP, ocorreu uma maior redução no E2 de 73,8% e de seguida E3 de 19,6%, o IP evidenciado no E8 condiciona a relação com os outros artigos, pois está de acordo com *Greene-Vermillion debris component*.

Aos 180 dias, BoP teve uma maior redução no E2 de 76.6%, seguida do E8 com uma redução de 60%, E6 com redução de 35,7% e por fim, E3 com redução de 29.9%. O parâmetro clínico CAL apresentou uma maior redução no E8 com 41,93%, seguida do E6 com uma redução de 7.1% e por fim, E3 com uma redução de 4,76%. Já o PPD apresentou uma maior redução no E2 de 35,37%, seguida do E8 com 35,42%, E6 com redução de 23,53% e por fim, E3 com uma redução de 16,13%. Por fim, o IP apresentou uma maior redução no E2 de 72,49% seguida de uma redução de 19,6% no E3, o E8 não é possível relacionar com o E2 e E3, uma vez que, está de acordo com *Greene-Vermillion debris componente* e o E6 não apresenta resultados.

A última comparação no que diz respeito ao tempo de “follow up” foi concebida pelos 84 dias, que apenas foi possível fazer a correlação pelo E1 e E4. No parâmetro BoP o E4 apresentou uma redução de 56.58% e posteriormente o E1 com uma redução de 55.19%. Já o PPD apresentou uma maior redução no E4 de 41,20% seguida de uma redução de 34,22% no E1. Por fim, CAL com uma maior redução no E4 de 20,99% comparativamente ao E1 com uma redução de 20,12%. Por fim o IP, não permite ser avaliado, uma vez que, o E1 não consta como avaliação o IP ao invés do E4.

Ao analisar a redução dos vários parâmetros clínicos, aos t=84, t=90 e t=180 dias é perceptível que o E8, apresentou maiores reduções de BoP, PPD e CAL aos 90 dias, e em CAL aos 180 dias o que poderemos relacionar com o facto de este estudo utilizar a aplicação local em formato de seringa em 4 momentos, seguida do facto de se terem realizadas instruções de higiene oral aditivamente à técnica *Bass* modificada, uso de fio dentário e a cepa ser unicamente DSM

17938. O estudo E2, apresentou maiores reduções no E2 no BoP e PPD não evidenciou a cepa utilizada, contudo foram dadas instruções de higiene oral, não foi referida qualquer técnica de escovagem, assim como o uso de auxiliares de higiene. Contrariamente ao E8 que utilizou a aplicação local o E2 foi administrado em formato de pastilha. O E9 presente apenas ao longo de 90 dias, apresentou valores intermédios para todos os parâmetros clínicos, sendo que, apresentou a forma de aplicação tópica (em 5 momentos), realçando instruções de higiene oral e uso de fio dentário aos participantes, com a cepa DSM 17938. O E3 e o E6 que indicaram instruções de higiene oral aos pacientes, evidenciaram o uso de *L. Reuteri* DSM 17938 e ATCC PTA 5289 e em forma de pastilha (2x ao dia) apresentaram valores baixos na redução dos parâmetros clínicos, no entanto, o E3 apresentou os valores mais baixos de todos os parâmetros clínicos (aos 90 e 180 dias). No que diz respeito ao E1 e o E4 foram os únicos com follow-up de 84 dias, sendo que, em todos os parâmetros clínicos em comum, o E4 apresentou melhorias na % de redução comparativamente ao E1. Ambos apresentaram instruções de higiene oral e uso específico de Colgate® total, mas o E4 possivelmente teve a vantagem de ter instruído a técnica de *Bass* modificada aos participantes, no entanto, o E4 não evidenciou a cepa utilizada e o E1 utilizou ambas as cepas DSM 17938 e ATCC PTA 5289. Todavia, o E5 e o E7 não permitiram a comparação entre si, bem como, com os outros estudos, pois o *follow-up* foi diferente não podendo haver qualquer analogia, apesar de em ambos evidenciarem diferenças significativas no GT intergrupo em todos os parâmetros clínicos.

O E1 demonstrou que o uso adjuvante do probiótico *L. Reuteri* pode ser um complemento útil para a SRP na periodontite crônica, no entanto, quando comparado a relação intergrupo, não houve diferenças significativas entre o GT e o GC. O E2 demonstrou que o uso adjuvante de *L. Reuteri* melhorou os resultados clínicos e microbiológicos na periodontite crônica, sendo que, houve melhorias significativas intergrupo em todos os parâmetros e em todos os momentos de avaliação. O E3 demonstrou que o uso adjuvante de probióticos associados à SRP não mostraram eficácia clínica adicional quando comparado à SRP isolada na relação GT com GC. O E4 obteve reduções significativa nos GT e GC com melhoria no GT, sendo que, com exceção do parâmetro IP, este estudo refere que os probióticos podem ser usados coadjuvante à RAR e que têm resultados superiores quando comparado à SRP isolado. O E5 demonstrou que no parâmetro CAL ocorreu diminuição no GT e no GC, e por sua vez, a relação intergrupo foi estatisticamente significativa no GT, assim, este estudo revelou que o consumo de *L. Reuteri* em pastilha juntamente com SRP é eficaz. Já o E6 que avaliou o BoP, IP, CAL e PPD não apresentou resultados do IP ao longo do estudo, mas sabemos que, CAL e PPD aos 90 dias

apresentam um nível de significância superior quando comparamos o GT ao GC. O E7 demonstrou que os probióticos são ótimos adjuvantes à SRP para o estágio IV. Os parâmetros clínicos BoP, IP, CAL e GBI apresentaram um nível estatisticamente significativo em ambos grupos com maior significância intergrupo no GT. O E8 demonstrou que a administração local de *L. Reuteri* pode ser mantido por 180 dias, uma vez que, apresentou resultados significantes, com melhorias intergrupo em todos os parâmetros clínicos (com exceção do IP que aos 180 dias não houve diferença significativa). O E9 obteve reduções significativas no GT e GC, sendo que, o nível de significância foi superior para o GT em todos os parâmetros clínicos avaliados, particularmente na inserção periodontal e redução de BoP em pacientes com estágio III e IV.

#### IV. CONCLUSÃO

Foi verificado que ao longo desta revisão sistemática, o uso de *L. Reuteri* coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico poderá resultar em melhores resultados clínicos comparativamente ao tratamento periodontal não cirúrgico isolado.

Sabemos que, a SRP é um tratamento em que se verifica uma diminuição significativa do sangramento à sondagem, diminuição da profundidade das bolsas, diminuição do IP. No entanto, *L. Reuteri*, como terapia adjuvante tem apresentando resultados significativamente superiores quando comparado à SRP isolada na maioria dos estudos presentes nesta revisão sistemática.

Neste sentido, durante a realização desta revisão sistemática, evidenciou-se a necessidade da realização de mais estudos clínicos RCT com uma amostra mais ampla, com tempos de *follow-up* mais longos e um protocolo padronizado, individualizado e seletivo relativo à administração de *L. Reuteri*, de forma a ser possível determinar qual a dose ideal, frequência e duração do probiótico. Para além disso, é proposto também uma necessidade de relevância dos parâmetros microbiológicos para a percepção da “mudança microbiológica”, bem como, a necessidade de avaliação da colonização de *L. Reuteri* através de técnicas de cultura com PCR, do mesmo modo que, o *status* económico dos indivíduos e a regularidade das visitas ao médico dentista e cuidados odontológicos que apresentam.

É de salientar a importância da higiene oral, no que diz respeito às técnicas de escovagem apropriadas de indivíduo para indivíduo, bem como, os dispositivos auxiliares interdentários utilizados na remoção de placa bacteriana e redução de BoP.

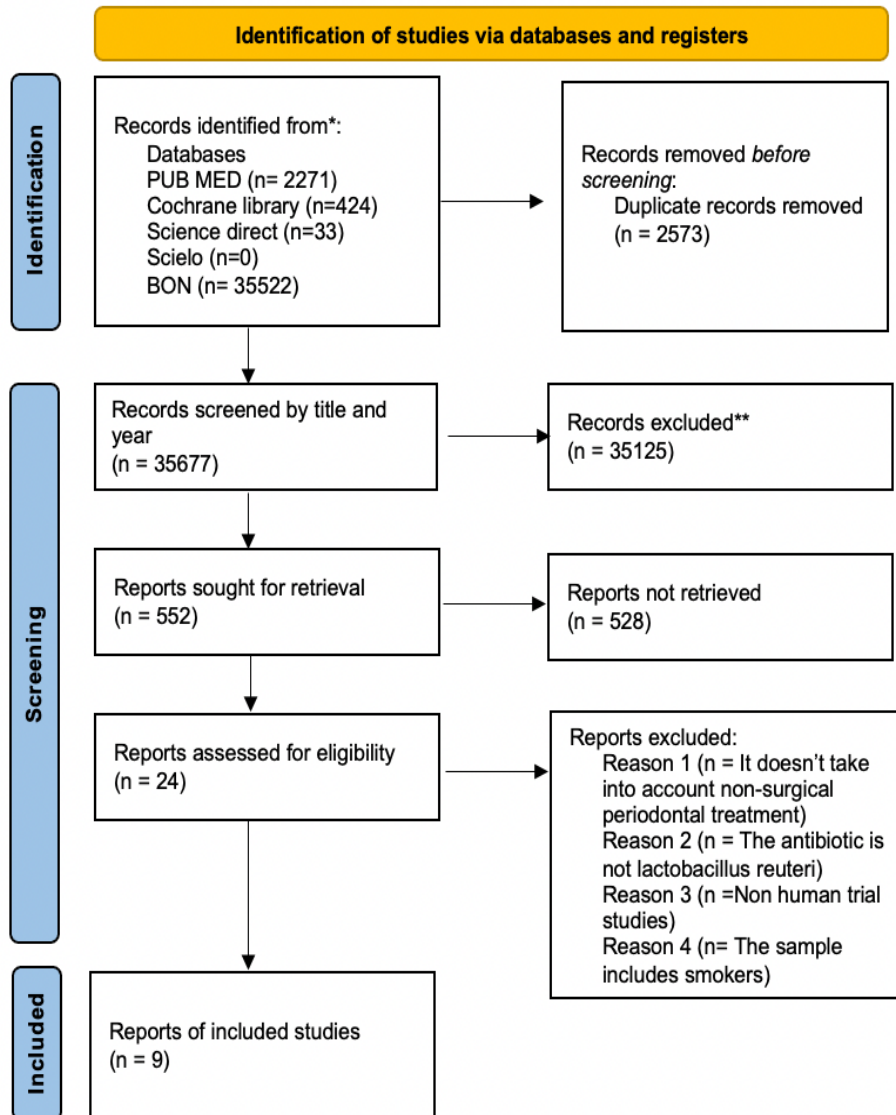
## V. BIBLIOGRAFIA

- Adamovic, T. *et al.* (2021). Clinical effects of local use of probiotics as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. *Stomatoloski glasnik Srbije*. National Library of Serbia, 68(4), pp. 181–188.
- CDC- Centers for disease control and prevention. Periodontal disease. [Em linha]. Disponível em <<https://www.cdc.gov/oralhealth/conditions/periodontal-disease.html#periodontal>>. [Consultado em 02/09/2022.]
- EFP- European federation of periodontology. What is periodontitis?. [Em linha]. Disponível em <<https://www.efp.org/for-patients/gum-diseases/gum-diseases-explained/>>. [Consultado em 03/09/2022.]
- El-Bagoory, G. *et al.* (2021). The adjunctive effect of probiotics to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Indian Society of Periodontology*. Wolters Kluwer Medknow Publications, 25(6), pp. 525–531.
- FAO- Food and Agriculture Organization. Probiotics in food. [Em linha]. Disponível em <<https://www.fao.org/home/en/>>. [Consultado em 03/09/2022.]
- Grusovin, M. G. *et al.* (2020). Clinical efficacy of Lactobacillus reuteri-containing lozenges in the supportive therapy of generalized periodontitis stage III and IV, grade C: 1-year results of a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *Clinical Oral Investigations*. Springer, 24(6), pp. 2015–2024.
- Hadžić, Z. *et al.* (2021). Effects of Lactobacillus reuteri lozenges (Prodentis) as adjunctive therapeutic agent in non-surgical therapy of periodontitis. *Balkan Journal of Dental Medicine*. Centre for Evaluation in Education and Science (CEON/CEES), 25(3), pp. 41–45.
- Hill, C. *et al.* (2014). 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 and Hepatology*. Nature Publishing Group, 11(8), pp. 506–514.
- Ikram, S. *et al.* (2019). *Clinical Efficacy of Probiotics as An Adjunct to Scaling and Root Planning in The Treatment Of Chronic Periodontitis*.
- JBI- Joanna Briggs Institute. *Manual do Revisor do Instituto Joanna Briggs*. [Em linha]. Disponível em <<https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>>. [Consultado em 10/09/2022.]
- Jentsch, H. F. R., Dietrich, M. and Eick, S. (2020). Non-surgical periodontal therapy with adjunctive amoxicillin/metronidazole or metronidazole when no aggregatibacter actinomycetemcomitans is detected—a randomized clinical trial. *Antibiotics*. MDPI AG, 9(10), pp. 1–5.
- Laleman, I. *et al.* (2020). The usage of a lactobacilli probiotic in the non-surgical therapy of peri-implantitis: A randomized pilot study. *Clinical Oral Implants Research*. Blackwell Munksgaard, 31(1), pp. 84–92.
- Morales, A. *et al.* (2016). Clinical Effects of Lactobacillus rhamnosus in Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial With 1-Year Follow-Up. *Journal of Periodontology*. Wiley, 87(8), pp. 944–952.
- Patyna, M. *et al.* (2021). 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*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 25(6), pp. 3967–3975.
- Pelekos, G. *et al.* (2019). A double-blind, paralleled-arm, placebo-controlled and randomized clinical trial of the effectiveness of probiotics as an adjunct in periodontal care. *Journal of Clinical Periodontology*. Blackwell Munksgaard, 46(12), pp. 1217–1227.

- Pelekos, G. *et al.* (2020). Effects of adjunctive probiotic *L. reuteri* lozenges on S/RSD outcomes at molar sites with deep pockets. *Journal of Clinical Periodontology*. Blackwell Munksgaard, 47(9), pp. 1098–1107.
- Pudgar, P. *et al.* (2021). Probiotic strains of *Lactobacillus brevis* and *Lactobacillus plantarum* as adjunct to non-surgical periodontal therapy: 3-month results of a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 25(3), pp. 1411–1422.
- Quirynen, M. *et al.* (2002). Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: Microbiological aspects. *Periodontology 2000*. Blackwell Munksgaard, 28(1), pp. 72–90.
- Sinulingga, R. T. N. *et al.* (2020). Probiotic *Lactobacillus reuteri* effect's on the levels of interleukin-4 in periodontitis patients after scaling and root planing. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. Innovare Academics Sciences Pvt. Ltd, 12(Special Issue 2), pp. 66–68.
- Sufaru, I. G. *et al.* (2022). Clinical Effects of Locally Delivered *Lactobacillus reuteri* as Adjunctive Therapy in Patients with Periodontitis: A Split-Mouth Study. *Applied Sciences (Switzerland)*. MDPI, 12(5).
- Szkaradkiewicz, A. K., Stopa, J. and Karpiński, T. M. (2014). Effect of Oral Administration Involving a Probiotic Strain of *Lactobacillus reuteri* on Pro-Inflammatory Cytokine Response in Patients with Chronic Periodontitis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. Birkhauser Verlag AG, 62(6), pp. 495–500.
- Tekce, M. *et al.* (2015). Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: A 1-year follow-up study. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(4), pp. 363–372.
- Teughels, W. *et al.* (2013). Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(11), pp. 1025–1035.
- Teughels, W. *et al.* (2020). Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. Blackwell Munksgaard, pp. 257–281.
- Theodoro, L. H. *et al.* (2019). Effects of *Lactobacillus reuteri* as an adjunct to the treatment of periodontitis in smokers: Randomised clinical trial. *Beneficial Microbes*. Wageningen Academic Publishers, 10(4), pp. 375–384.
- Vestman, N. R. *et al.* (2015). Oral microbiota shift after 12-week supplementation with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and PTA 5289; a randomized control trial. *PLoS ONE*. Public Library of Science, 10(5).
- Vohra, F. *et al.* (2020). Effectiveness of scaling and root planing with and without adjunct probiotic therapy in the treatment of chronic periodontitis among shamma users and non-users: A randomized controlled trial. *Journal of Periodontology*. Wiley-Blackwell, 91(9), pp. 1177–1185.

**ANEXO 1-** Fluxograma prisma com as diferentes fases de pesquisa e processo de seleção dos estudos.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



**ANEXO 2-** Análise do Risco de Viés de acordo com *Joanna Briggs Institute critical appraisal*.

	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2. Was allocation to treatment groups concealed?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
3. Were treatment groups similar at the baseline?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
4. Were participants blind to treatment assignment?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
7. Were treatment groups treated groups treated identically other than the intervention of interest?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
11. Were outcomes measured in a reliable way?	●	●	●	●	●	●	●	●	●
12. Was appropriate statistical analysis used?	●	●	●	●	●	●	●	●	●

- Yes
- No
- Unclear

**ANEXO 3-** Comprovativo de submissão para publicação do artigo à revista *Journal of microorganisms*.

The image is a screenshot of an email interface. At the top, the subject line reads "Probiotics and Antimicrobial Proteins - Receipt of Manuscript 'Influence of the...'" with a star icon to its right. Below the subject line are two tags: "Externo" in a yellow pill and "Caixa de entrada" in a grey pill. The sender is identified as "P" in a purple circle, with the name "Probiotics and Antimic..." and the date "19/05" next to it. Below the name is "para filipecastro" with a dropdown arrow. To the right of the name are a left-pointing arrow and a three-dot menu icon. The main body of the email contains the following text: "Ref: Submission ID caba9056-cdb5-4520-a453-f5ea0c ba129d", "Dear Dr Castro,", "Please note that you are listed as a co-author on the manuscript 'Influence of the probiotic L. reuteri in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review', which was submitted to Probiotics and Antimicrobial Proteins on 19 May 2023 UTC.", "If you have any queries related to this manuscript please contact the corresponding author, who is solely responsible for communicating with the journal.", "Kind regards,", "Editorial Assistant", and "Probiotics and Antimicrobial Proteins" at the bottom.

Probiotics and Antimicrobial Proteins - Receipt of Manuscript 'Influence of the...'

Externo Caixa de entrada

P Probiotics and Antimic... 19/05  
para filipecastro ▾

Ref: Submission ID caba9056-cdb5-4520-a453-f5ea0c  
ba129d

Dear Dr Castro,

Please note that you are listed as a co-author on the manuscript "Influence of the probiotic *L. reuteri* in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review", which was submitted to Probiotics and Antimicrobial Proteins on 19 May 2023 UTC.

If you have any queries related to this manuscript please contact the corresponding author, who is solely responsible for communicating with the journal.

Kind regards,

Editorial Assistant

Probiotics and Antimicrobial Proteins

ANEXO 4- Comprovativo de publicação do artigo à revista Journal of *microorganisms*.



Review

## Influence of the Probiotic *L. reuteri* on Periodontal Clinical Parameters after Nonsurgical Treatment: A Systematic Review

Carlota Ochôa <sup>1,†</sup>, Filipe Castro <sup>1,†</sup>, José Frias Bulhosa <sup>1</sup>, Conceição Manso <sup>1</sup>, Juliana Campos Hasse Fernandes <sup>2</sup> and Gustavo Vicentis Oliveira Fernandes <sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> FP-13ID, FSC, Fernando Pessoa University, 4249-004 Porto, Portugal;

<sup>2</sup> Periodontics and Oral Medicine Department, University of Michigan School of Dentistry, Ann Arbor, MI 48109, USA;

\* Correspondence: gustfermanes@gmail.com

† These authors contributed equally to this work.

**Citation:** Ochôa, C.; Castro, F.; Bulhosa, J.F.; Manso, C.; Fernandes, J.C.H.; Fernandes, G.V.O. Influence of the Probiotic *L. reuteri* in the Nonsurgical Treatment of Periodontal Disease: A Systematic Review. *Microorganisms* **2023**, *11*, 1449. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061449>

Academic Editor: Francesco Marotta

Received: 20 May 2023

Revised: 26 May 2023

Accepted: 28 May 2023

Published: 30 May 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The aim of this systematic review was to evaluate the actual efficacy of *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) on the periodontal clinical parameters when used concomitantly to the nonsurgical periodontal treatment. Searches were conducted through PubMed Central, Online Knowledge Library, Science Direct, Scielo, and Cochrane databases from 2012 to 2022. The focused question was “In patients with periodontitis, will the probiotic *L. reuteri*, when administered as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment, compared to the nonsurgical periodontal treatment alone, result in better clinical outcomes?” The following information was extracted from the articles: author and year of publication, type of study, follow-up, sample size and number of defects, and clinical characteristics and details. All included studies were qualitatively assessed using the Critical Appraisal tools according to the Joanna Briggs Institute. Twenty-four articles were full-text reading, but only 9 articles were included. The number of patients enrolled was 287, aged between 18 and 56 years. All periodontal parameters were evaluated. The “follow-up” varied (14, 40, 84, 90, 180, and 360 days). Most articles supported the clinical benefits of *L. reuteri* as an adjunct to SRP compared to SRP alone. A common finding at the beginning period was that no statistically different results were observed between the test and control groups; otherwise, at the last period, a significant improvement was found in favor of the probiotic use ( $p = 0.001$ ) for all the clinical parameters. The use of *L. reuteri* as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment may result in significantly better clinical outcomes than nonsurgical periodontal treatment alone; but the conclusion must be carefully interpreted because of the heterogeneity found among the studies.

**Keywords:** periodontal disease; probiotics; nonsurgical treatment; *L. reuteri*

### 1. Introduction

The oral cavity is an environment with several niches (saliva, gingival fluid, and epithelial or mineralized surfaces) that house numerous bacteria. They interact in a homologous pathway, in the case of health or dysbiosis when associated with disease [1]. Periodontal disease is an inflammatory problem due to specific pathogens from plaque accumulation. Initially, it affects the gingiva (reversible lesion, gingivitis). In a more advanced stage, it can jeopardize the tissues of support (bone, periodontal ligament, and cementum) [2], and be characterized by periodontitis (non-reversible condition).

According to the European Federation of Periodontology (EFP), periodontitis was defined as a chronic multifactorial inflammatory disease associated with bacterial dysbiosis and characterized by the progressive loss of supporting tissues of the tooth. It is the 6th most frequent pathology in the world and is the 2nd leading cause of tooth loss