



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

UTILIZAÇÃO CLÍNICA DE PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO DA PERI-IMPLANTITE – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

*Clinical Use of Probiotics in the Prevention of Peri-
implantitis: A systematic review*

Inês Soares Moutinho

Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Porto, 2024



UNIVERSIDADE DO PORTO

Faculdade de Medicina Dentária

MESTRADO INTEGRADO

Medicina Dentária

ANO LETIVO

2023/2024

DISSERTAÇÃO

Revisão sistemática

ÁREA CIENTÍFICA

Biociências Orais

TÍTULO

Utilização clínica de probióticos na prevenção da peri-implantite – Uma revisão sistemática

AUTOR

Inês Soares Moutinho

Estudante do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

ORIENTADOR

Pedro de Sousa Gomes

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

COORIENTADORA

Liliana dos Santos Grenho

Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto



AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Gomes, por aceitar embarcar neste projeto comigo desde o início. Por todo o profissionalismo e rigor ao longo do último ano. Agradeço toda a orientação, disponibilidade e conhecimento que foi partilhando comigo.

À minha co-orientadora, Professora Doutora Liliana Grenho, pela prontidão demonstrada desde o início em auxiliar-me ao longo deste projeto. Agradeço todo o apoio, simpatia e espírito crítico.

Aos meus pais, porque tudo o que sou hoje é apenas fruto do que semearam e cuidaram com tanto carinho e dedicação ao longo de todos estes anos. À minha mãe, a primeira a ensinar-me que é preciso “voar sozinha” mas que, ainda assim, está sempre lá para amparar as minhas quedas. Ao meu pai, um exemplo de esforço e dedicação e de que a sorte dá muito trabalho.

Aos meus irmãos Sofia e Ricardo, por me aturarem diariamente. Que a cumplicidade e a união que existe entre nós nunca se perca.

À minha cadelinha Molly.

À avó Amélia, uma verdadeira força da natureza e um exemplo de resiliência. Obrigada por cuidares de mim, sempre.

À Catarina, a irmã mais velha que nunca tive, obrigada por todos estes anos de apoio e orientação.

A toda a minha família, em especial aos meus padrinhos, Paula e Paulo, que me acompanharam ao longo deste percurso.

À minha amiga Inês, que está comigo desde o primeiro dia, a celebrar todos os marcos da minha vida.

Aos meus amigos da faculdade, Carol, Kiko, Ângela, Beatriz, Mafalda e Isabel, por todos os momentos que passamos ao longo destes 5 anos. Sei que vos levo comigo para a vida.



À Carolina, a minha binómia e companheira ao longo destes anos, porque parte do que sou hoje enquanto futura profissional também se deve a ti, ao teu apoio incondicional e partilha de conhecimentos.

Aos amigos do ensino secundário, por estarem sempre lá quando preciso.

À FMDUP, por me ter acolhido durante os últimos 5 anos e contribuído para a minha formação enquanto futura Médica Dentista.



“Para ser grande, sê inteiro:
nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és no mínimo que fazes
Assim em cada lago
a lua toda brilha, porque alta vive”

Ricardo Reis





RESUMO

Introdução: A peri-implantite, caracterizada pela inflamação e perda óssea do tecido de suporte dos implantes dentários, é desencadeada pela formação de biofilmes disbióticos nas superfícies implantares. No contexto das suas abordagens terapêuticas, o desbridamento mecânico, quando realizado de forma isolada, tem-se mostrado pouco eficaz no restabelecimento completo da estrutura e função dos tecidos implantares, com elevada rugosidade. Assim, tem sido desenvolvida uma procura por novas estratégias que complementem o desbridamento mecânico. Neste contexto, a utilização de probióticos, microrganismos vivos que, quando administrados em determinadas quantidades, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, parecem demonstrar eficácia na modulação de doenças dos tecidos periodontais.

Objetivos: A presente revisão sistemática pretende avaliar a eficácia clínica dos probióticos na prevenção do desenvolvimento de peri-implantite, considerando a sua aplicação nos estádios de mucosite peri-implantar.

Materiais e métodos: A revisão seguiu as diretrizes da declaração PRISMA e a estratégia PICO. A pesquisa foi realizada nas bases de dados *PubMed®*, *Scopus*, *Web of Science™* e *Google Scholar*, utilizando os termos *Mesh* “probiotics” e “peri-implant mucositis”. Foram aplicados filtros quanto ao tipo de estudo, limitando-os a “clinical study”, “clinical trial”, “controlled clinical trial” e “randomized clinical trial” na *Pubmed®* a “article” na *Scopus* e *Web of Science™*.

Resultados: Dos 156 estudos encontrados, 7 cumpriram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na presente revisão sistemática. Apenas um estudo não encontrou benefício adicional com o uso de probióticos. Dos restantes estudos, 3 concluíram que a administração de probióticos representava uma mais-valia terapêutica, enquanto os outros 3 apenas observaram melhoria nos parâmetros clínicos.

Conclusões: Existem algumas evidências que comprovam o benefício moderado dos probióticos e o seu potencial clínico na prevenção do desenvolvimento da peri-implantite, quando administrados em condições clínicas de mucosite peri-implantar. No entanto, são necessários estudos adicionais, com maior padronização e rigor metodológico, para permitir uma avaliação mais



precise e robusta do benefício direto dos probióticos na prevenção da peri-implantite.

PALAVRAS-CHAVE

Probióticos; Modulação do biofilme; Doença peri-implantar; Mucosite peri-implantar; Peri-implantite.



ABSTRACT

Introduction: Peri-implantitis, characterized by inflammation and bone loss around dental implants, is initiated by the buildup of a dysbiotic plaque. Mechanical debridement alone has proven insufficient to fully restore the peri-implant health, hampered by challenges in completely removing bacteria from implants rough surfaces. Accordingly, there has been a quest to develop strategies complementing mechanical debridement. Among these, probiotics, beneficial live microorganisms offering health benefits when consumed in proper amounts, have demonstrated effectiveness in modulating diseases of the periodontum.

Aims: This systematic review aims to evaluate the clinical efficacy of probiotics in preventing the development of peri-implantitis, considering its application in peri-implant mucositis.

Materials and Methods: The review was conducted in accordance with PRISMA guidelines, and by adopting the PICO strategy. Searches were conducted across PubMed®, Scopus, Web of Science™, and Google Scholar databases, using MeSH terms "probiotics" and "peri-implant mucositis." To refine the search, specific filters such as study type, were applied, limited to "clinical study," "clinical trial," "controlled clinical trial," and "randomized clinical trial" in PubMed®, and "article" in Scopus and Web of Science™.

Results: Out of the 156 studies identified, only 7 fulfilled the selection criteria and were included in this systematic review. Only one of the studies concluded that probiotics did not yield any benefit. Among the remaining studies, 3 reported probiotic administration as an advantageous, and 3 observed improvements in clinical parameters. However, due to the studies' short duration, drawing definitive conclusions was challenging.

Conclusions: The findings suggest a moderate benefit of probiotics in preventing peri-implantitis development and their potential for clinical application, when administered in clinical conditions of peri-implant mucositis. However, additional studies are needed, with greater standardization and methodological rigor, to allow a more precise and robust assessment of the direct benefit of probiotics in preventing peri-implantitis.



KEYWORDS

Probiotics; Biofilm modulation; Peri-implant disease; Peri-implant mucositis; Peri-implantitis.



ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO.....	VII
PALAVRAS-CHAVE.....	VIII
ABSTRACT	IX
KEYWORDS	IX
ÍNDICE DE TABELAS	XII
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	XII
INTRODUÇÃO	3
MATERIAIS E MÉTODOS	11
Protocolo para a revisão sistemática.....	11
Estratégia de pesquisa	11
Critérios de elegibilidade	13
Processo de seleção e extração de dados.....	13
Avaliação qualitativa e risco de viés	14
DISCUSSÃO	33
Dimensão da amostra e unidade de estudo	33
Critérios de seleção da amostra	33
Reabilitação oral	34
Intervenção prévia	35
Probióticos	35
Limitações.....	38
CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	45
ANEXOS	Erro! Indicador não definido.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Estratégia de pesquisa PICO	11
Tabela II – Estratégia de pesquisa nas bases de dados.....	12
Tabela III –Critérios de inclusão e exclusão	13
Tabela IV – Extração de dados dos artigos incluídos na revisão	19
Tabela V – Síntese dos resultados clínicos após a administração dos probióticos	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Análise do risco de viés com recurso à ferramenta Robvis.....	14
Figura 2 – Fluxograma da metodologia de pesquisa e seleção de estudos (adaptado de PRISMA 2020 Flow Diagram).....	18

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EWOP	European Workshop on Periodontology
HPS	Hemorragia pós-sondagem
IG	Índice gengival
IGm	Índice gengival modificado
IP	Índice de placa
IPm	Índice de placa modificado
ISSm	Índice de sangramento do sulco modificado
MeSH	Medical Subject Headings
PICO	Population-Intervention-Comparison-Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PS	Profundidade de sondagem
TNC	Tratamento não cirúrgico



INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A reabilitação oral com recurso a implantes dentários osteointegrados tem sido uma opção de tratamento cada vez mais utilizada na Medicina Dentária, desde a sua introdução nos anos setenta do séc. XX, por Branemark (1). O elevado grau de previsibilidade aliado à segurança do tratamento explica o recurso, cada vez mais frequente, a este tipo de reabilitação (2).

Apesar dos resultados globalmente favoráveis, e das taxas de sucesso a longo prazo que a utilização de implantes osteointegrados permite obter nas estratégias atuais de reabilitação oral, estes não se encontram isentos de complicações biológicas, sendo o aparecimento das doenças peri-implantares a complicação mais frequente, com uma tendência crescente nos últimos anos (3).

Denominam-se por tecidos peri-implantares o conjunto de tecidos que englobam a mucosa peri-implantar e o osso alveolar, que envolvem e suportam os implantes dentários. A mucosa peri-implantar, formada durante o processo de cicatrização, tem como principal função a proteção do osso alveolar subjacente através do selamento do sulco peri-implantar. Por sua vez, o osso alveolar, através da ligação direta à superfície do implante, promove a estabilidade do mesmo. A integridade destes tecidos é desafiada regularmente pela presença da microbiota, caracterizada por uma elevada diversidade biológica. Em situações de alteração da homeostasia da cavidade oral, verifica-se uma disbiose, com o crescimento seletivo de estirpes com potencial patogénico, responsáveis pela ativação imuno-inflamatória que poderá ser responsável pela destruição dos tecidos de suporte, condicionando o sucesso e a taxa de sobrevivência dos implantes (4).

O estado de inflamação local induzido pela formação de biofilmes disbióticos denomina-se mucosite peri-implantar. Numa fase mais avançada, a condição inflamatória pode evoluir, originando a destruição dos tecidos envolventes – designadamente o tecido ósseo, estabelecendo-se a peri-implantite (3, 5).

Nos últimos anos, a *European Federation of Periodontology* tem reforçado a importância da adoção de estratégias preventivas no que diz respeito às doenças peri-implantares (3). Na sexta edição do *European Workshop on*

Periodontology (EWOP) concluiu-se que mais de 50% dos indivíduos reabilitados com implantes dentários apresentava mucosite. O sangramento após a sondagem é reconhecido na literatura como sendo o parâmetro principal para o diagnóstico desta condição (1, 5). Para além disso, podem verificar-se ou não outros sinais cardinais da inflamação, tal como eritema e edema ou manifestações da infeção, como a supuração. Frequentemente, devido ao edema e à diminuição de resistência dos tecidos, a mucosite encontra-se associada a um aumento da profundidade de sondagem (PS) (6).

De acordo com o *World Workshop on Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions*, organizado pela *European Federation of Periodontology* e pela *American Academy of Periodontology* em 2017, na peri-implantite, a inflamação local da mucosa é acompanhada de perda progressiva de tecido ósseo de suporte. Por norma, as profundidades de sondagem são ≥ 6 mm e indicativas da gravidade da doença. Na ausência de tratamento, a peri-implantite apresenta um padrão de progressão acelerado, superior ao observado na periodontite (6). A progressão da peri-implantite levará, se não tratada, à perda do implante afetado e, conseqüentemente, à perda da reabilitação protética.

Neste contexto, o controlo da mucosite peri-implantar é visto como uma medida preventiva para o estabelecimento da forma mais grave da doença peri-implantar, a peri-implantite (3).

A acumulação de placa na superfície dos implantes dentários é o principal fator etiológico para o desenvolvimento das doenças peri-implantares, pelo que a primeira abordagem terapêutica passa pelo desbridamento mecânico. Os benefícios ao nível da profundidade de sondagem e de hemorragia pós-sondagem (HPS) em que o tratamento não cirúrgico (TNC) se traduz, apresentam ainda algumas limitações. Posto isto, esta abordagem demonstrou não ser suficiente para a eliminação completa dos biofilmes localizados nas superfícies dos implantes; não permitindo, portanto, o regresso completo a um estado de saúde peri-implantar, que impeça a progressão para peri-implantite.

Neste contexto, tem-se empreendido uma busca por estratégias alternativas que complementem o tratamento mecânico na fase de TNC,

procurando aumentar a sua eficácia terapêutica (7, 8). O laser e a terapia fotodinâmica são dois exemplos de terapias complementares ao TNC, contudo com resultados pouco satisfatórios. Outra alternativa passa pela administração local ou sistêmica de antibióticos, uma opção que já demonstrou ser eficaz no controlo de outras doenças orais com etiologia microbiana, como a cárie dentária e a doença periodontal. No entanto, dado os potenciais efeitos adversos desta classe de fármacos no organismo – alteração da microbiota comensal, alterações da resposta imunológica, alterações metabólicas, potenciais reações alérgicas e distúrbios gastro-intestinais (9), nomeadamente pelo seu amplo espectro, têm sido propostas, alternativas terapêuticas que visam melhorar os resultados, com o mínimo de potenciais danos associados (10, 11). Neste contexto, a administração de probióticos é uma das estratégias que tem vindo a ser considerada na prática clínica, na abordagem terapêutica de diversas condições patológicas.

O estado de saúde de um indivíduo encontra-se diretamente relacionado com a microbiota colonizadora. Sabe-se que, algumas das espécies presentes na microbiota oral, estabelecem uma relação de comensalismo com o organismo, sendo fundamentais na prevenção e/ou modulação de diversas doenças orais (6). Uma higiene oral ineficaz, maus hábitos alimentares ou a presença de imunodeficiências, durante um determinado período de tempo, têm a capacidade de provocar uma disrupção na homeostasia do meio oral. Desta forma, a presença de um ambiente disbiótico repercute-se numa diminuição da diversidade microbiana e no favorecimento do crescimento de microrganismos causadores de doença (11).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades suficientes, são capazes de promover a saúde do hospedeiro. Esta organização defende ainda a utilização dos probióticos como uma estratégia de defesa imunológica, em situações de ineficácia dos antibióticos normalmente utilizados (12).

Na literatura estão presentes vários estudos que comprovam a eficácia da utilização dos probióticos na manutenção de um estado de saúde a nível gastrointestinal e génito-urinário. Estes são também utilizados no contexto de estimulação imunitária, tratamento de úlceras, cancro do cólon, intolerância à lactose e doenças intestinais inflamatórias (11).

Na literatura existem já vários estudos que avaliam a aplicação dos probióticos no contexto da prevenção da cárie dentária em crianças e jovens. Por norma, a administração probiótica é feita através de laticínios suplementados como o leite ou o queijo (13). No âmbito do microambiente oral, o consumo de leite suplementado com *Lactobacillus rhamnosus* a 6% demonstrou ser eficaz na diminuição da concentração de *Streptococcus mutans* em crianças e na redução da cárie dentária (14).

Também no tratamento da doença periodontal, são já utilizadas várias estirpes microbianas não só para a modulação da resposta imuno-inflamatória, mas também como uma abordagem preventiva do desenvolvimento da própria doença. Diferentes estudos demonstraram a modulação positiva do ácido láctico, produzido pelos probióticos, relativamente ao sangramento gengival e à profundidade de sondagem das bolsas periodontais, em pacientes com doença periodontal.(15)

São vários os mecanismos de ação que parecem contribuir para estes resultados. Entre eles, destaca-se a produção de substâncias que interferem na proliferação e na atividade bacteriana das estirpes patogénicas, como o peróxido de hidrogénio e o ácido láctico. Dada a sua capacidade de penetrar a membrana bacteriana e acidificar o citoplasma bacteriano, estas substâncias possuem a capacidade de inibir a proliferação de microrganismos como a *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *S. mutans*. Os probióticos conseguem, ainda, atuar ao nível das etapas de formação do biofilme através da produção de biosurfactantes que modificam a adesão bacteriana. Para além disso, são capazes de produzir substâncias com atividade antimicrobiana, as bacteriocinas (15).

As espécies bacterianas utilizadas como probióticos desempenham também um papel protetor da microbiota oral, na medida em que competem

ativamente com os agentes patogénicos por fatores de crescimento e nutrientes. Também, dada a sua maior capacidade de adesão, conseguem minorar a agregação de microrganismos patogénicos, promovendo a formação de um biofilme oral que promove a homeostasia e a saúde do hospedeiro. De facto, espécies do géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, quando administrados, demonstraram a sua capacidade em diminuir a contagem de microrganismos patogénicos como o *S. mutans*, frequentemente associado à cárie dentária (16).

Outros estudos demonstram a contribuição do *Lactobacillus reuteri* para a melhoria de vários parâmetros clínicos avaliados habitualmente no âmbito da saúde periodontal como o índice de placa dentária, a profundidade de sondagem, a perda de inserção clínica e o sangramento após sondagem (8). Atualmente, para além do género *Lactobacillus*, as estirpes bacterianas mais utilizadas no tratamento da doença periodontal são dos géneros *Bifidobacterium spp.* e *Sacharomyces spp.* (15).

O crescimento exponencial das doenças peri-implantares que temos vindo a observar na Medicina Dentária, obriga-nos a refletir sobre métodos alternativos de tratamento da doença, designadamente nas suas primeiras manifestações, sob a forma de mucosite peri-implantar. Ao intervir numa fase precoce, estaremos a evitar futuras perdas de implantes dentários e, consequentemente, a melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A abordagem terapêutica convencional não nos permite obter resultados de excelência, daí a importância da procura de alternativas que complementem estes resultados, sem o desenvolvimento de consequências negativas para o organismo.

Assim, este trabalho tem como principal objetivo elaborar uma revisão crítica da literatura sobre a utilização de probióticos na prevenção do desenvolvimento da peri-implantite, i.e, em situações clínicas de mucosite peri-implantar.



MATERIAIS E MÉTODOS

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo para a revisão sistemática

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo o protocolo de revisão sistemática definido pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews* e as *guidelines* definidas pelo PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*.

Estratégia de pesquisa

A presente revisão sistemática orientou-se de acordo com o esquema PICO - *Population-Intervention-Comparison-Outcome* -, para formular a questão de investigação, como demonstrado na Tabela I.

Tabela I – Estratégia de pesquisa PICO

QUESTÃO	
<i>Pode a administração de probióticos prevenir o desenvolvimento de peri-implantite em indivíduos com mucosite peri-implantar?</i>	
P (Population)	Indivíduos com mucosite peri-implantar
I (Intervention)	Administração de probióticos
C (Comparison)	Não administração de probióticos
O (Outcome)	Avaliar HPS, PS, ISSM, IP, IPm, IG e IGm

HPS= hemorragia pós-sondagem; PS= profundidade de sondagem; ISSM= índice de sangramento do sulco modificado; IP= índice de placa; IPm= índice de placa modificado; IG= índice gengival; IGm= índice gengival modificado.

A pesquisa bibliográfica foi realizada recorrendo às bases de dados eletrónicas *PubMed*[®], *Scopus* e *Web of Science*TM até 19 de março de 2024. Para além disso, recorreu-se ao *Google Scholar* na procura de literatura cinzenta.

Para a realização da pesquisa, foram utilizados os termos MeSH obtidos através da pesquisa na base de dados *Medical Subject Headings*. De forma a conduzir a pesquisa e fazer uma triagem mais eficaz dos artigos, foram aplicados filtros quanto ao tipo de estudo, limitando-os a “clinical study”, “clinical trial”,

“controlled clinical trial” e “randomized clinical trial” na *PubMed*[®] e a “article” na *Scopus* e *Web of Science*TM.

A estratégia de pesquisa utilizada encontra-se descrita na tabela II.

Tabela II – Estratégia de pesquisa nas bases de dados

Base de dados	Estratégia de pesquisa
<i>PubMed</i> [®]	(("Probiotics"[Mesh] OR "biofilm modulation") AND "Peri-Implantitis"[Mesh] AND ("prevention" OR "preventive")) (Probiotic[Title/Abstract]) AND (Peri-implant mucositis[Title/Abstract]) ((Peri-implantitis) OR (Peri-implant mucositis)) AND (Probiotic)
<i>Scopus</i>	(ALL (probiotics OR probiotic OR "biofilm modulation") AND ALL ("Peri-implant mucositis") AND ALL (prevention OR preventive))
<i>Web of Science</i> TM	(((ALL=(probiotic)) AND ALL=(oral mucositis)) AND ALL=(implants)) AND ALL=(prevention OR preventive) ((TS=(Probiotics)) AND TS=(oral mucositis)) AND TS=(implants)
<i>Google Scholar</i>	(Probiotics AND "peri-implant mucositis" AND prevention)

Critérios de elegibilidade

Na Tabela III estão definidos os critérios de elegibilidade para a escolha dos artigos selecionados após leitura integral, de acordo com os objetivos da revisão.

Tabela III –Critérios de inclusão e exclusão

Inclusão	Exclusão
• Acesso a texto integral • Idioma: português, inglês e espanhol • Estudos clínicos, ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados • Estudos que avaliem os resultados clínicos do tratamento realizado em pacientes com mucosite peri-implantar • Estudos cuja principal terapêutica seja a administração probiótica	• Estudos experimentais <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> • Casos clínicos • Artigos de revisão • Indivíduos com peri-implantite • Desbridamento mecânico como principal intervenção prévia

Processo de seleção e extração de dados

Após a remoção de duplicados, a seleção dos artigos foi realizada de acordo com a sua relevância por dois observadores independentes, começando pela análise do título, seguida do resumo, e finalmente, pela leitura integral do artigo. Adicionalmente, foi avaliada a validade científica de cada artigo.

Posteriormente, os dados dos artigos que cumpriram os critérios de elegibilidade foram extraídos para uma tabela criada no *software Microsoft Excel*, com os seguintes parâmetros: identificação do estudo – nome do primeiro autor e ano da publicação, desenho do estudo, informação sobre a amostra – tamanho dos grupos, critério de diagnóstico de mucosite peri-implantar, probiótico utilizado – espécie e estirpe, dose, posologia diária, instruções de administração, duração do tratamento, tempo de observação e por último, os parâmetros clínicos avaliados.

Avaliação qualitativa e risco de viés

A avaliação dos estudos incluídos na presente revisão sistemática foi realizada com recurso à ferramenta *Robvis*, desenhada para a análise do risco de viés em revisões sistemáticas.

Em cada estudo, foi avaliado o risco de viés em associação com:

- Processo de randomização (D1);
- Desvios da intervenção pretendida (D2);
- Falta de dados (D3);
- Medição do outcome (D4);
- Seleção dos resultados relatados (D5);

Após a análise dos artigos, foi atribuída a cada um dos campos uma das seguintes opções: “High”, “Some concerns” ou “Low”.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Galofré et al. 2018	+	+	+	+	+	+
	Sargolzaei et al. 2022	+	+	-	+	+	+
	Flichy-Fernández et al. 2015	+	-	+	+	+	-
	Hallström et al. 2015	-	+	+	+	+	-
	Santana et al. 2022	+	+	+	+	+	+
	Signorino et al. 2021	-	+	+	+	+	-
	Ahmedbeyli et al. 2019	+	+	+	+	+	+
		Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.					Judgement - Some concerns + Low

Figura 1 – Análise do risco de viés com recurso à ferramenta *Robvis*.



RESULTADOS

RESULTADOS

Na pesquisa inicial, foram identificados 19 estudos na *Pubmed*[®], 120 na *Scopus*, 15 na *Web of Science*[™], e 2 no *Google Scholar*, resultando num total de 156 artigos. Após a remoção de duplicados com recurso ao programa de gestão de referências *Endnote*, obtiveram-se 127 artigos.

Pela leitura do título e resumo foram excluídos 119 artigos, o que resultou num total de 8 artigos elegíveis para leitura integral.

Da leitura destes 8 artigos, apenas um dos estudos revelou não estar de acordo com o objetivo da revisão sistemática uma vez que, não englobava a avaliação dos parâmetros clínicos dos indivíduos.

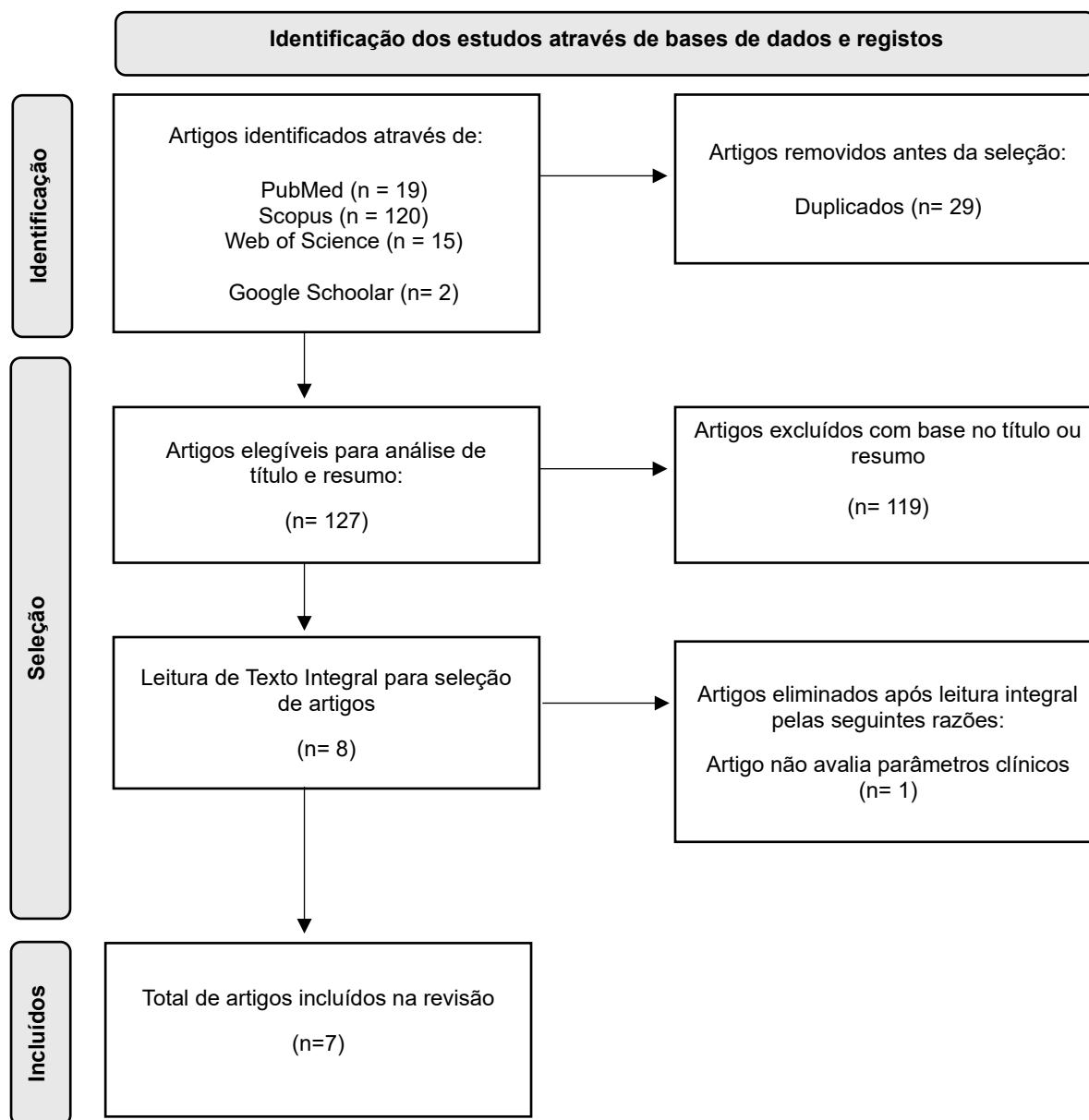


Figura 2 – Fluxograma da metodologia de pesquisa e seleção de estudos (*adaptado de PRISMA 2020 Flow Diagram*).

Tabela IV – Extração de dados dos artigos incluídos na revisão

Estudo	Desenho experimental	Amostra	Critério de diagnóstico mucosite	Probiótico (espécie e estirpe)	Dose	Posologia diária	Instruções de administração	Intervenção prévia	Duração do tratamento (semanas)	Tempo de observação (semanas)	Parâmetros clínicos avaliados
Galofré <i>et al.</i> 2018 (17)	Estudo clínico prospectivo randomizado, controlado, de design paralelo e triplo-cego	Nc=11 Nt=11	Mucosa inflamada HPS e/ou supuração Sem evidência radiológica de perda óssea	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289	10 ⁸ CFU 10 ⁸ CFU	1	À noite, após a escovagem, dissolver durante 10 minutos na cavidade oral	DM	4	12	PS IP HPS
Sargolzaei <i>et al.</i> 2022 (18)	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	Nc=13 Nt=12	HPS Sem evidência radiológica de perda óssea	-	-	1	À noite, após a escovagem e a utilização de fio dentário, dissolver a cápsula em duas colheres de sopa de água morna e bochechar durante 1 minuto	DM IHO	2	2	PS HPS
Flichy-Fernández <i>et al.</i> 2015 (19)	Estudo prospectivo de crossover, duplo-cego e controlado por placebo	Nc*=22 Nt=12	Mucosa inflamada HPS Sem evidência radiológica de perda óssea	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289	10 ⁸ 10 ⁸	1	Sem instruções	DM IHO	4	64	PS IGm IPm

Estudo	Desenho experimental	Amostra	Critério de diagnóstico mucosite	Probiótico (espécie e estirpe)	Dose	Posologia diária	Instruções de administração	Intervenção prévia	Duração do tratamento (semanas)	Tempo de observação (semanas)	Parâmetros clínicos avaliados
Hallström <i>et al.</i> 2015 (20)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo e duplo-cego	Nc=24 Nt=22	PS $\geq$ 4mm HPS e/ou supuração à sondagem	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU	2	Deixar a pastilha a absorver lentamente na cavidade oral de manhã e à noite	DM IHO Aplicação tópica de óleo	12	14	IP HPS PS Supuração
				<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289	10 ⁸ CFU						
Santana <i>et al.</i> 2022 (21)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	Nc=18 Nt=18	HPS em 1 ou mais pontos e/ou supuração Crista óssea a uma distância $\leq$ 3mm da parte mais coronal da porção intraóssea do implante	<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	10 ⁹ CFU	2	Dissolver a cápsula em 20 mL de água, bochechar por 30 a 60 segundos e engolir	DM IHO Aplicação tópica de gel	12	12	ISSM HPS IPm PS
				<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	10 ⁹ CFU						
Signorino <i>et al.</i> 2021 (22)	Estudo clínico monocêntrico randomizado controlado por placebo e de desenho paralelo	Nc=40 Nt=40	Mucosa inflamada HPS e/ou supuração Sem evidência radiológica de perda óssea	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU	2	Após a escovagem	DM IHO	4	8	IP HPS PS
				<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 5289	10 ⁸ CFU						

Estudo	Desenho experimental	Amostra	Critério de diagnóstico mucosite	Probiótico (espécie e estirpe)	Dose	Posologia diária	Instruções de administração	Intervenção prévia	Duração do tratamento (semanas)	Tempo de observação (semanas)	Parâmetros clínicos avaliados
Ahmedbeyli <i>et al.</i> 2019 (23)	Ensaio clínico	Nc=21 Nt =21	PS entre 3 a 4 mm HPS	<i>L. reuteri</i> DSM 26866 <i>L. rhamnosus</i> DSM 21690 <i>L. bulgaricus</i> DSM21690 <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. lactis DSM 17741	4 g no total	1	De manhã, dissolver a cápsula na cavidade oral depois da escovagem	DM IHO	4	51	IP IG HPS PS

Nc= tamanho da amostra/nº de indivíduos do grupo controle; Nt= tamanho da amostra/nº de indivíduos do grupo teste; CFU= *colony-forming unit*; HPS= hemorragia pós-sondagem; PS= profundidade de sondagem; DM= desbridamento mecânico; IP= índice de placa; IHO= instruções de higiene oral; IGm= índice gengival modificado; IPm= índice de placa modificado; ISSm= índice de sangramento do sulco modificado; IG= índice gengival.

*Neste estudo, o Nc também recebeu probiótico, mas era constituído por indivíduos saudáveis.

Tabela V – Síntese dos resultados clínicos após a administração dos probióticos

Estudo	Outcomes clínicos						
	HPS	ISSM	PS	IP	IPm	IG	IGm
Galofré <i>et al.</i> 2018 (17)	Nt com redução três vezes superior ao Nc, durante os 30 dias de tratamento Melhoria contínua no Nt até aos 90 dias de observação	—	Nt e Nc com redução durante os 30 dias de tratamento Melhoria contínua no Nt até aos 90 dias de observação; Aumento no Nc até aos 90 dias de tratamento	Redução significativa nos implantes com mucosite mas sem diferenças significativas entre Nt e Nc	—	—	—
Sargolzaei <i>et al.</i> 2022 (18)	100% de HPS antes do probiótico Vs 22,7% depois do probiótico; em Nc 89,3% de HPS antes do placebo Vs 75% depois do placebo	—	A variação pré e pós-tratamento foi semelhante nos 2 grupos	—	—	—	—
Flichy-Fernández <i>et al.</i> 2015 (19)	—	—	Diminuição em 1,09 mm após o probiótico, seguida de um aumento de 0,18 mm durante o placebo	—	Diminuição de 0,74 pontos após o probiótico, seguida de estabilização durante o placebo	—	Estabilização após probiótico, seguida de um aumento durante o placebo (diminuição não significativa)

Estudo	Outputs clínicos						
	HPS	ISSM	PS	IP	IPm	IG	IGm
Hallström <i>et al.</i> 2015 (20)	Melhoria mas sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos	—	Melhoria mas sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos	Melhoria mas sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos	—	—	—
Santana <i>et al.</i> 2022 (21)	Diminuição significativa às 12 e 24 semanas em relação ao Nc Às 24 semanas, 72,2% não apresentava sinais de sangramento (vs 33,3% no Nc)	Às 24 semanas, % score 0 foi superior em Nt	Sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos	—	Sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos	—	—
Signorino <i>et al.</i> 2021 (22)	Diminuição significativa dentro de Nt mas sem diferenças estatisticamente significativas em comparação com Nc	—	Sem diferenças estatisticamente significativas em ambos os grupos	Diminuição significativa dentro de Nt mas sem diferenças estatisticamente significativas em comparação com Nc	—	—	—
Ahmedbeyli <i>et al.</i> 2019 (23)	Diminuição estatisticamente significativa	—	Diminuição estatisticamente significativa	Diminuição estatisticamente significativa	—	Diminuição estatisticamente significativa	—

Relativamente ao processo de amostragem, a maioria dos estudos incluiu dois grupos: um grupo teste composto por indivíduos com mucosite peri-implantar que receberam tratamento com probióticos durante um período de tempo específico, e um grupo controlo composto também por indivíduos com mucosite em que os probióticos foram substituídos por um placebo, de características e apresentação semelhantes. Excecionalmente, no estudo prospectivo de Flichy-Fernandez *et al.* (19), o probiótico foi administrado em ambos os grupos, contudo apenas o grupo teste consistia em indivíduos com mucosite, sendo que o grupo controlo não apresentava doença peri-implantar. Da mesma forma, no estudo de Ahmedbeyli *et al.* (23), não foi utilizado um placebo, sendo que o resultado do desbridamento mecânico no grupo controlo foi comparado com o resultado do desbridamento associado à administração de probióticos no grupo experimental.

Em todos os estudos, antes de avançarem para a fase de tratamento, os participantes foram submetidos a um processo de seleção. Embora este processo tenha variado entre os estudos, em geral, visou a exclusão de indivíduos com determinadas condições e/ou características que poderiam, enviesar os resultados, nomeadamente o tipo de reabilitação, idade, histórico de tabagismo e/ou consumo de álcool, e a presença de condições sistémicas com influência nos tecidos periodontais, como *diabetes mellitus* descompensada, gravidez e lactantes. Também foram excluídos aqueles que receberam tratamento periodontal local ou cirúrgico para a redução da microbiota da cavidade oral nos últimos meses, assim como os indivíduos que fizeram medicação antibiótica, anti-inflamatória ou suplementação com probióticos.

Para a inclusão no estudo, os autores consideraram alguns fatores relacionados com a reabilitação implanto-suportada. Em geral, foram apenas incluídos indivíduos com implantes com reabilitação protética em função há pelo menos 12 meses ou, no caso do estudo de Flichy-Fernandez *et al.*(19), há 24 meses.

Sargolzaei *et al.*(18) e Signorino *et al.*(22) foram os únicos estudos a estabelecer a idade como critério de inclusão, incluindo apenas participantes que se encontrassem na faixa etária dos 30 aos 60 anos e 18 aos 90 anos, respetivamente. Contudo, durante o processo de randomização para alocação

dos participantes no grupo experimental e no grupo controle, a maioria dos autores assegurou que as diferenças a nível demográfico não eram estatisticamente significativas, a fim de garantir a homogeneidade das amostras.

Outro aspeto importante consistiu no critério utilizado para o diagnóstico da mucosite peri-implantar. Como apresentado na tabela IV, os autores basearam-se num conjunto de sinais clínicos como inflamação da mucosa, sangramento após sondagem e ausência de perda óssea, em conformidade com a definição estabelecida pelo *World Workshop on Classification of Periodontal and Peri-implant diseases and Conditions*, organizado pela *European Federation of Periodontology* e pela *American Academy of Periodontology* em 2017.

Em todos os estudos, a administração de probióticos foi precedida por um tipo de intervenção prévia. O desbridamento mecânico e as instruções de higiene oral foram os procedimentos mais comuns. O desbridamento mecânico, realizado maioritariamente a nível supragengival, envolveu o uso de instrumentos manuais, como curetas de titânio, escovas e taças de polimento, além de instrumentos de ultrassom.

Para além destas intervenções, alguns autores incluíram, ainda, uma aplicação tópica, a nível supra e sub-gengival de um óleo (20) ou um gel (21), com uma constituição semelhante à do probiótico administrado.

Quanto à administração dos probióticos, os estudos variam nas espécies utilizadas, na combinação dessas espécies e na origem das mesmas. Galofré *et al.* (17), Flichy-Fernández *et al.* (19), Hallström *et al.* (20) e Signorino *et al.* (22) optaram pela administração de duas estirpes – DSM 17938 e ATCC PTA 5289 – da espécie, *L. reuteri*, sob a forma de duas preparações comerciais, a PerioBalance® e a BioGaia Prodentis®. Santana *et al.* (21) e Ahmedbeyli *et al.* (23), optaram por um probiótico multiespécie. Santana utilizou as espécies *Bifidobacterium lactis*, *L. rhamnosus* e *Lactobacillus paracasei*, sob a forma comercial HOWARU® Bifido, HOWARU® Rhamnosus e Lpc-37®. Ahmedbeyli *et al.* (23) optou pela administração de Enteflavin®, composto por *L. reuteri* DSM 26866, *L. rhamnosus* DSM 21690, *Lactobacillus bulgaricus* DSM21690 e *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* DSM 17741. Apenas Sargolzaei *et al.* (18) não especificou o probiótico utilizado durante o ensaio. Ainda sobre o tratamento

com os probióticos, os estudos divergem na dosagem diária e na duração do tratamento.

O período de observação pós-tratamento variou consideravelmente entre os estudos, desde as 4 semanas no estudo de Sargolzaei *et al.* (18), até às 51 semanas no estudo de Ahmedbeyli *et al.* (23).

A avaliação e comparação dos parâmetros clínicos antes e após o tratamento permitiram observar e discutir o impacto da administração dos probióticos na mucosite peri-implantar. Em geral, os autores utilizaram os mesmos parâmetros clínicos – PS e HPS – como *outcomes* primários. A PS foi avaliada em quatro ou seis pontos de medição, com recurso a uma sonda periodontal. No final, foi calculada a média aritmética desses valores para determinar a PS média de cada implante. Dependendo da unidade de estudo selecionada por cada artigo, fez-se ou a seleção do implante com maior progressão de doença (paciente como unidade de estudo) que representava normalmente o implante com o maior valor de PS; ou a medição de todos os implantes (implante como unidade de estudo). No estudo de Ahmedbeyli *et al.* (23), para reduzir o erro associado à medição da PS, foram confeccionadas goteiras oclusais de acrílico para cada participante, com ranhuras que indicavam o local de medição.

O valor de HPS foi avaliado de forma dicotômica, identificando a presença ou ausência de hemorragia no sulco implantar. Para além do HPS, alguns autores recorreram a outros indicadores de sangramento gengival, nomeadamente o índice de sangramento do sulco modificado (ISSm) (21) e o índice gengival modificado (IGm) (19), descritos por Mombelli em 1987, e o índice gengival (IG)(23).

Para avaliar a presença e quantificar a placa bacteriana foram utilizados dois parâmetros, o índice de placa (IP) de acordo com a classificação de O’Leary *et al.* (17, 20, 22, 23) e o índice de placa modificado (IPm) de Mombelli (19, 21).

Tanto os ensaios como os estudos clínicos que foram incluídos, avaliaram o impacto dos probióticos através da análise de determinados parâmetros clínicos, antes e após o período de administração, em indivíduos diagnosticados com mucosite.

De um modo geral, na medição efetuada após a intervenção prévia antes da administração de probiótico, verificou-se uma melhoria dos sinais de inflamação em ambos os grupos. Isto comprova, uma vez mais, a importância do DM na base de qualquer protocolo terapêutico para as doenças peri-implantares. Contudo, na grande maioria dos estudos, a manutenção destes resultados foi apenas possível nos grupos teste, em que após o DM se seguiu a administração do probiótico.

No estudo conduzido por Galofré *et al.* (17), após os 30 dias de tratamento, verificou-se uma diminuição nos níveis de HPS em ambos os grupos. No entanto, esta redução foi três vezes superior no grupo teste. Relativamente à PS, verificaram uma diminuição deste parâmetro em ambos os grupos. No grupo controlo, essa redução ocorreu apenas durante o período de administração do placebo, enquanto no grupo teste, a diminuição continuou até ao final do período de observação. De facto, no grupo controlo, a situação inverteu-se e verificou-se um aumento da PS. No final do estudo, as diferenças entre os dois grupos quanto a este parâmetro foram estatisticamente significativas, apresentando o grupo teste uma maior redução da PS. O mesmo padrão de evolução foi verificado para o IP.

No estudo de Sargolzaei *et al.* (18), os dois grupos iniciaram o estudo com diferentes percentagens de indivíduos com HPS positivo, embora essas diferenças não fossem estatisticamente significativas – o grupo teste com 100% e o grupo controlo com 89,3%. No entanto, ao avaliar o resultado pós-tratamento, os autores observaram uma diminuição de 77,3% no grupo teste, em comparação com uma diminuição de 14,7% no grupo controlo. Relativamente à PS, a variação foi semelhante nos dois grupos.

Flichy-Fernandez *et al.* (19) apresentaram algumas diferenças quanto ao desenho do estudo, visto que ambos os grupos passaram por duas fases de tratamento idênticas: uma primeira fase com probiótico seguida de um período de *washout* e uma segunda fase com placebo. Tanto a PS como o IPm diminuíram com a administração do probiótico, verificando-se, posteriormente, a estabilização destes resultados durante a administração do placebo. Por outro lado, no IGm, o probiótico apenas permitiu a sua estabilização, observando-se de seguida um aumento do mesmo durante a fase de placebo.

No estudo realizado por Hallström *et al.* (20), foram também analisados o HPS, a PS e o IP. No entanto, embora tenha havido uma melhoria generalizada destes parâmetros, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativa entre o grupo placebo e o grupo probiótico.

Para além do HPS, Santana *et al.* (21), recorreu a outro parâmetro para avaliar a presença de sangramento, o ISSm de Mombelli, em que é feita uma avaliação em *scores*. No final do periodo de observação, a percentagem de indivíduos com *score* 0 (indicando ausência de sangramento quando inserida a sonda periodontal no sulco gengival) no grupo teste foi superior ao controlo. Quanto ao HPS, também verificaram uma diminuição significativa em comparação com o controlo, sendo que a percentagem de indivíduos sem sinais de sangramento no final do estudo foi de 72,2% no grupo teste e 33,3% no grupo controlo. Relativamente à PS e ao IPm, apesar da melhoria observada, não foram encontradas diferenças entre a administração do placebo ou do probiótico.

Com a administração de probiótico no grupo teste, Signorino *et al.* (22) obtiveram uma diminuição significativa nos três parâmetros avaliados: HPS, PS e IP. No entanto não se identificaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos para nenhum dos parâmetros.

Já em Ahmedbeyli *et al.* (23) a melhoria dos vários parâmetros – HPS, PS, IP e IG, revelou-se estatisticamente significativa.



DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Face ao crescimento exponencial da reabilitação oral com recurso a implantes dentários que se tem vindo a observar na área da Medicina Dentária, cresce também a necessidade de desenvolver novas técnicas e protocolos terapêuticos para lidar com as complicações biológicas que possam estar associadas a este tipo de intervenção. No contexto das abordagens terapêuticas inovadoras, os probióticos são já utilizados no tratamento e na modulação de várias doenças, nomeadamente, no microambiente oral, a cárie dentária. Contudo, no contexto das doenças periodontais, mais concretamente ao nível das doenças peri-implantares, são poucos os estudos que avaliam o seu efeito de forma isolada, o que dificulta a definição de um protocolo terapêutico com eficácia demonstrada. A presente revisão sistemática tem como foco clarificar os benefícios diretos que poderão advir da administração de probióticos, tendo como objetivo final a prevenção da peri-implantite.

Tal como sucede na doença periodontal, em que a periodontite é precedida pela gengivite, também na doença peri-implantar a peri-implantite é precedida por um estadio de doença inicial menos severo, a mucosite peri-implantar. A atuação terapêutica durante a fase de mucosite peri-implantar vai impedir a sua progressão e, consequentemente, o desenvolvimento da peri-implantite.

Ainda que, na generalidade dos resultados, se tenha observado uma tendência de melhoria do quadro clínico pela redução dos parâmetros avaliados, existem algumas diferenças que interessam ser discutidas e que podem ser explicadas pela heterogeneidade experimental dos estudos, bem como do seu planeamento. Isto inclui o tipo de pacientes abrangidos no estudo, o contexto em que se encontrava o implante dentário selecionado, o tipo de intervenção prévia realizada, a forma de administração e a diversidade dos probióticos.

Dimensão da amostra e unidade de estudo

Relativamente às dimensões das amostras nos diversos estudos, o número de indivíduos em cada grupo variou de 11 (17) a 40 (22) indivíduos. Contudo, é importante perceber que, à parte do número de indivíduos incluídos, a seleção e o número de implantes avaliados diferiu de estudo para estudo. Nos

estudos de Galofré *et al.* (17), Hallström *et al.* (20) e Signorino *et al.* (22), os autores optaram pela avaliação de apenas um implante por indivíduo. Destes três estudos, apenas Galofré *et al.* (17) definiu um critério para seleção do implante, baseando-se na seleção daquele que apresentasse maior valor de PS o que, por norma, corresponde a um indicador de maior severidade da doença. Nos restantes estudos, Sargolzaei *et al.* (18), Flichy-Fernandez *et al.* (19), Santana *et al.* (21) e Ahmedbeyli *et al.* (23), avaliaram todos os implantes presentes na cavidade oral compatíveis com o diagnóstico de mucosite. Desta forma, é fundamental salientar que os resultados dos estudos nos quais foram avaliados todos os implantes apresentam um maior peso e impacto nesta revisão sistemática, uma vez que, as conclusões retiradas desses estudos quanto à diminuição dos parâmetros clínicos avaliados são sustentadas pela avaliação de um maior número de implantes, com níveis de severidade de doença distintos.

Outra questão relevante consiste no facto do estudo de Galofré *et al.* (17) ser um dos poucos em que a PS diminuiu de forma estatisticamente significativa. Esta observação pode ser explicada pelo facto do estudo se ter baseado na avaliação dos implantes com maior PS, havendo, portanto, maior margem para uma melhoria deste parâmetro.

Critérios de seleção da amostra

A idade é um parâmetro que influencia a progressão da doença, uma vez que, com o avançar da idade, a motricidade e destreza manual vão diminuindo (24). Assim, a higiene oral, algo essencial na manutenção da saúde ou na reversão do estado de doença dos tecidos peri-implantares, pode ficar comprometida. Para além disso, existem outras condições associadas à idade, nomeadamente a diminuição na produção salivar (25), que podem propiciar a acumulação de placa bacteriana, potencializando a formação de biofilmes disbióticos nas superfícies dos implantes dentários.

Como referido anteriormente, apenas Hallström *et al.* (20) e Sargolzaei *et al.* (18) utilizaram a idade como critério de inclusão para os seus estudos. Em termos de faixa etária, a maioria dos estudos incluiu indivíduos com idade que rondam os 60 anos, à exceção dos estudos de Hallström *et al.* (20) e Signorino *et al.* (22). Nestes dois estudos, as amostras abrangeram uma faixa etária

consideravelmente mais ampla – de 24 a 85 anos e 18 a 90 anos, respetivamente, o que poderá contribuir para justificar os resultados obtidos em comparação com os outros estudos.

A persistência de hábitos tabágicos constitui, não só um fator de risco para o desenvolvimento de doença peri-implantar, como afeta também o próprio tratamento e a resolução da doença. Assim, com exceção do estudo de Hallström *et al.* (20), todos os estudos definiram como critério de exclusão o tabagismo, o que pode também contribuir para explicar os resultados menos positivos obtidos neste estudo. No estudo de Signorino *et al.* (22), o tabagismo foi considerado um critério de exclusão, porém, é de extrema importância salientar que os autores apenas definiram como sendo fumadores os indivíduos que consumiam uma quantidade igual ou superior a 10 cigarros por dia. Desta forma, ainda que numa proporção menor, os resultados de Signorino *et al.* (22) também podem ter sido influenciados pela presença de hábitos tabágicos.

Reabilitação oral

Os implantes avaliados nos diversos estudos não se encontravam em condições idênticas, relativamente ao contexto da reabilitação oral. Alguns foram utilizados para a colocação de coroas unitárias (17), enquanto outros foram utilizados em próteses fixas totais (19, 21). Dois dos estudos (19, 21) incluíram apenas indivíduos com pelo menos uma arcada edêntula, reabilitada na totalidade com implantes dentários. Para além disso, no estudo de Santana *et al.* (21), todos os pacientes possuíam o mesmo tipo de implantes, com superfície nanoporosa e sistema de hexágono externo, o que garantiu uma maior homogeneidade nas amostras. Por outro lado, Signorino *et al.* (22) optaram por excluir do seu estudo os indivíduos reabilitados com sobredentaduras fixas sobre implantes. Os restantes estudos não apresentaram informações sobre o contexto da reabilitação, relativamente aos implantes avaliados.

Intervenção prévia

Em relação à intervenção prévia, realizada antes da administração do probiótico, não existiram grandes diferenças nos estudos incluídos. Todos os autores optaram pelo estabelecimento do DM como intervenção principal, seguido por medidas educacionais, centradas na higiene oral dos pacientes.

A principal diferença experimental residiu no reforço de probióticos que foi realizado em Hallström *et al.* (20) e Santana *et al.* (21), sobre a forma de óleo e gel, respectivamente. Este reforço possuía a mesma composição dos probióticos que foram administrados posteriormente e foram aplicados no sulco gengival, com o objetivo de promover a colonização dos probióticos. Apesar do reforço semelhante entre estes dois estudos, Santana *et al.* (21) obtiveram melhores resultados clínicos. A diferente forma de apresentação, óleo versus gel, pode explicar a eficácia deste reforço com os probióticos.

Probióticos

O género *Lactobacillus*, mais especificamente a espécie *L. reuteri*, foi a mais utilizada nos estudos. Esta espécie é uma das mais estudadas globalmente, possivelmente devido à sua presença na microbiota de diversos locais do organismo, nomeadamente, na cavidade oral, no trato gastrointestinal, na pele e no trato urinário. Por um lado, através das suas propriedades antimicrobianas – produção de ácidos orgânicos antimicrobianos, etanol e reuterina – o *L. reuteri* impede a colonização por agentes patogénicos, modulando a composição da microbiota. Por outro lado, dadas as suas propriedades imunomodulatórias e anti-inflamatórias, confere benefícios ao próprio hospedeiro ao nível do sistema imunitário (26).

Santana *et al.* (21) e Ahmedbeyli *et al.* (23) optaram por uma abordagem de administração multi-espécies, em que para além do género *Lactobacillus*, foram incluídos probióticos do género *Bifidobacterium*, mais concretamente a espécie *Bifidobacterium lactis*. À semelhança do *L. reuteri*, o *B. lactis* pertence ao grupo de bactérias ácido-láticas, capazes de alterar o pH e modular o sistema imunoinflamatório através da síntese de moléculas imunomoduladoras. A estirpe utilizada especificamente no estudo de Santana *et al.* (21), *B. lactis* HN019, tem uma boa capacidade de adesão às células epiteliais e é altamente tolerante a ambientes ácidos (27). De acordo com os resultados obtidos nestes dois estudos, pode existir vantagem terapêutica na abordagem multi-espécies. No entanto, uma revisão sistemática em que foram avaliados os efeitos microbiológicos dos probióticos na doença periodontal, concluiu que, em situações de administração de *L. reuteri* isolado, este possui maior capacidade

de reduzir espécies patogénicas associadas a um maior grau de destruição dos tecidos periodontais (28).

Relativamente à dose administrada, não existem grandes diferenças nos diversos estudos. A variação principal está na posologia diária e na forma de apresentação do probiótico. Seria de esperar que nos estudos em que o probiótico foi administrado sob forma de rebuçado os resultados fossem mais positivos quando comparados com os estudos em que o probiótico foi dissolvido em água e bochechado, dado o maior tempo de contacto entre os probióticos e a cavidade oral, na primeira forma de apresentação. Contudo, a discrepância nos resultados dos estudos que utilizaram as mesmas formas de apresentação não permitem retirar conclusões sobre a melhor forma de administração do probiótico.

No que diz respeito à duração dos estudos, nos últimos consensos sobre a doença peri-implantar, foi estabelecido que os ensaios clínicos realizados com o objetivo de avaliar as diferentes estratégias de tratamento devem ter uma duração de 6 meses, sendo pelo menos 3 deles de observação, para uma avaliação adequada da estratégia. Galofré *et al.* (17), Salgolzaei *et al.* (18) e Signorino *et al.* (22) foram os únicos estudos que não cumpriram este requisito. O estudo de Sargolzaei *et al.* (18) teve a duração mais curta, com apenas 1 mês, o que pode explicar os resultados obtidos por este estudo.

Em síntese, observou-se uma tendência positiva dos resultados clínicos nos grupos em que foi realizada a administração dos probióticos. Entre os diversos artigos, o HPS foi o parâmetro clínico avaliado que mais se destacou pela sua diminuição no decorrer dos estudos. Ao avaliar a presença ou ausência de sangramento, este parâmetro permite concluir acerca do estado de inflamação dos tecidos. Para além disso, a presença de HPS representa um dos principais pontos-chave no diagnóstico da mucosite peri-implantar.

Assim, face o poder dos probióticos na diminuição do HPS, é possível considerar a hipótese de que, a administração dos probióticos contribui também para a reversão da mucosite peri-implantar, impedindo a sua progressão e conversão em peri-implantite.

Limitações

Ainda que no geral os resultados tenham sido favoráveis, os estudos apresentam limitações, algumas delas reconhecidas pelos próprios autores.

A primeira reside no facto das amostras serem pequenas, o que limita a representatividade estatística, dificultando a obtenção de conclusões sólidas sobre o efeito direto dos probióticos e prejudicando a validade científica dos estudos. Apesar das tentativas de uniformização das características demográficas, nomeadamente a idade e o sexo, a heterogeneidade das amostras foi, ainda, grande. Desta observação ressalta a necessidade da realização de mais estudos, com uma padronização mais estrita das amostras, abordando aspetos como características dos pacientes incluídos, implantes avaliados, espécies probióticas utilizadas, dose administradas, duração do tratamento e parâmetros clínicos analisados. Por último, seria ideal prolongar o período de observação após a administração dos probióticos, para avaliar o efeito do fator tempo na melhoria clínica, procurando igualmente estabelecer-se um protocolo optimizado para a administração.



CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

A utilização de probióticos com fins terapêuticos constitui uma abordagem terapêutica inovadora, de desenvolvimento recente, mas que já demonstrou ser eficaz na modulação de várias doenças, incluindo a capacidade de influenciar positivamente distintas condições no microambiente oral. A sua aplicação na área da Medicina Dentária, nomeadamente ao nível do tratamento da cárie dentária e da doença periodontal, foi já amplamente estudada, tendo sido comprovado o seu benefício terapêutico.

Dada a similiaridade dos mecanismos subjacentes à doença periodontal e à doença peri-implantar, bem como a urgência que existe em encontrar alternativas terapêuticas inovadoras para o tratamento das complicações biológicas decorrentes da disbiose da microbiota associada aos implantes dentários, a extensão da terapêutica probiótica para as fases iniciais da doença peri-implantar, como a mucosite peri-implantar, representa um passo promissor.

Com a presente revisão sistemática, é possível concluir que existem evidências moderadas que comprovam os benefícios dos probióticos nesta abordagem terapêutica, demonstrando o seu potencial clínico na prevenção do desenvolvimento de peri-implantite. No entanto, são necessários estudos adicionais, mais padronizados, que validem o benefício direto dos probióticos na prevenção da peri-implantite.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS

1. Jepsen S BT, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, Figuero E,, Giovannoli JL GM, Lambert F, Ortiz-Vigon A, Polyzois I, Salvi GE,, Schwarz F SG, Tomasi C, Zitzmann NU. Primary prevention of periimplantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2015;42.
2. Pedro Diaz EG, Luis J. Gil Villagra , Barbara Miegimolle and Maria J. Suarez. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2022;22.
3. Maria Clotilde Carra NB-S, Alexandre Courtet, Philippe Bouchard. Primordial and primary prevention of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2023;50:77-112.
4. Mauricio G. Araujo JL. 2017 World Workshop: Peri-implant health. *J Clin Periodontol*. 2017;45.
5. Derks J TC. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 2015;42.
6. Tord Berglundh GA, Mauricio G. Araujo, Gustavo Avila-Ortiz, Juan Blanco, Paulo M. Camargo, Stephen Chen, David Cochran, Jan Derks, Elena Figuero, Christoph H.F. Hämmerle, Lisa J.A. Heitz-Mayfield, Guy Huynh-Ba, Vincent Iacono, Ki-Tae Koo, France Lambert, Laurie McCauley, Marc Quirynen, Stefan Renvert, Giovanni E. Salvi, Frank Schwarz, Dennis Tarnow, Cristiano Tomasi, Hom-Lay Wang, Nicola Zitzmann. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2017;45(S20):S286-S96.
7. Juliano Milanezi de Almeida HRM, David Jonathan Rodrigues Gusman, Paula Lazilha Faleiros, Nathália Januário de Araújo, Vivian Cristina Noronha Novaes. Effectiveness of Mechanical Debridement Combined With Adjunctive Therapies for Nonsurgical Treatment of Periimplantitis: A Systematic Review. *Implant Dent*. 2017;26.
8. Francesco Inchingolo AMI, Giuseppina Malcangi, Nicole De Leonardis, Roberta Sardano, Carmela Pezzolla, Elisabetta de Ruvo, Daniela Di Venere, Andrea Palermo, Alessio Danilo Inchingolo, Alberto Corriero and Gianna Dipalma. The Benefits of Probiotics on Oral Health: Systematic Review of the Literature. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16.
9. Hadar Neuman PF, Atara Uzan, Orly Avni and Omry Koren. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiology Reviews*. 2018;42:489-99.
10. Andrea Rocuzzo AS, Alberto Monje, Anton Sculean e Giovanni E. Salvi. Peri-Implantitis: A Clinical Update on Prevalence and Surgical Treatment Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(1107).
11. Maria Seminario-Amez JL-L, Albert Estrugo-Devesa, Raul Ayuso-Montero, and Enric Jané-Salas. Probiotics and oral health: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22:e282-e8.
12. Manoj Kumar Yadav IK, Bijender Singh, Krishna Kant Sharma, and Santosh Kumar Tiwari. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106:505-21.

13. Mariela Bustamante BDO, Yohanna Mosi-Roa, Mónica Rubilar, César Burgos-Díaz. Probiotics as an Adjunct Therapy for the Treatment of Halitosis, Dental Caries and Periodontitis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12:325-34.
14. L Näse KH, E Savilahti, M Saxelin, A Pönkä, T Poussa, R Korpela, J H Meurman. 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;35:412-20.
15. Ivan Minić AP, Marija Bradić-Vasić. Effect of the local probiotics in the therapy of periodontitis a randomized prospective study. *Int J Dent Hyg*. 2022;20:401-7.
16. Aziz Homayouni Rad HP, Esmaeel Mirzakhani. A comprehensive review of the application of probiotics and postbiotics in oral health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;8.
17. Galofré M, Palao D, Vicario M, Nart J, Violant D. Clinical and microbiological evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* in the treatment of mucositis and peri-implantitis:E4T A triple-blind randomized clinical trial. *J Periodontal Res*. 2018;53(3):378-90.
18. Sargolzaei NA, H. Gerayeli, M. Ivani, F. Evaluation of the Topical Effect of Probiotic Mouthwash in the Treatment of Patients with Peri-Implant Mucositis. *J Long Term Eff Med Implants*. 2022;32(1):85-91.
19. Flichy-Fernández AJA-A, J. Alegre-Domingo, T. Candel-Martí, E. Ata-Ali, F. Palacio, J. R. Peñarrocha-Diago, M. The effect of orally administered probiotic *Lactobacillus reuteri*-containing tablets in peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. *J Periodontal Res*. 2015;50(6):775-85.
20. Hallström HL, S. Widén, C. Renvert, S. Twetman, S. Probiotic supplements and debridement of peri-implant mucositis: a randomized controlled trial. *Acta Odontol Scand*. 2015 74(1):60-6.
21. Santana SIS, P. H. F. Salvador, S. L. Casarin, R. C. V. Furlaneto, F. A. C. Messoria, M. R. Adjuvant use of multispecies probiotic in the treatment of peri-implant mucositis: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2022;49(8):828-39.
22. F. Signorino NNZ, G. Alloca, C. Maiorana, P. P. Poli. Effectiveness of orally administered probiotic *Lactobacillus reuteri* in patients with peri-implant mucositis: a prospective clinical study. *Journal of Osseointegration* 2021;13:144-9.
23. Ahmedbeyli CR. Oral application of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis. *Parodontologiya* 2019:233-5.
24. Jesus Gomez-Rossi KH, Jens Abraham, Georg Gaßmann, Gabriele Meyer, Peter Schlattmann, Gerd Gostemeyer, Falk Schwendicke. Interventions to improve oral health of older people: A scoping review *J Dent* 2020.
25. R Constance Wiener BW, Richard Crout, Michael Wiener, Brenda Plassman, Elizabeth Kao, Daniel McNeil. Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *J Am Dent Assoc*. 2010;141:279-84.
26. Zakira Naureen MCM, Kristjana Dhuli, Kevin Donato, Stephen Thaddeus Connelly, Francesco Bellinato, Paolo Gisondi, Matteo Bertelli. Polyphenols and *Lactobacillus reuteri* in oral health. *J Prev Med Hyg*. 2022;17.
27. Lisa Danielly Curcino Araujo FACF, Léa Assed Bezerra da Silva, Yvonne L Kapila Use of the Probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 in Oral Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;19.

28. K R V Villafuerte CJHM, A V V Nobre, L P Maia, C Tirapelli. What are microbiological effects of the adjunctive use of probiotics in the treatment of periodontal diseases? A systematic review. *Benef Microbes*. 2021.

*Utilização clínica de probióticos na prevenção da peri-
implantite – Uma revisão sistemática*

