

Projeto de Pesquisa:

Modulação microbiológica do eixo boca-intestino após o tratamento com ou sem o uso sistêmico de probióticos em pacientes com Periodontite: um estudo clínico controlado e aleatorizado

Informações Preliminares**Responsável Principal**

CPF/Documento: 416.371.938-58	Nome: RENATA PERSOLI DE AGUIAR
Telefon 18996565581	E-mail: renata.persoli@usp.br

Instituição Proponente

CNPJ: 63.025.530/0086-01	Nome da Universidade de Sao Paulo
--------------------------	-----------------------------------

É um estudo internacional? Não

Área de Estudo**Grandes Áreas do Conhecimento**

- Grande Área 4. Ciências da Saúde
- Periodontia

Propósito Principal do Estudo

- Clínico

Título Público da Modulação microbiológica do eixo boca-intestino após o tratamento com ou sem o uso sistêmico de probióticos em pacientes com Periodontite: um estudo clínico controlado e aleatorizado

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
416.371.938-58	RENATA PERSOLI DE AGUIAR	18996565581	renata.persoli@usp.br

Contato Científico: RENATA PERSOLI DE AGUIAR

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas**Condição de saúde ou Problema**

Periodontite crônica

Descritores Gerais para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
K05.3	Periodontite cronica

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição
C07.465.714.750	Periodontite

Descritores Específicos para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de

Código CID	Descrição CID
K05.3	Periodontite cronica

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição
C07.465.714	Doenças periodontais

Tipo de Experimental

Natureza da Intervenção

- Fármaco/Medicamento/Vacina
- Suplementação alimentar
(p.ex.: vitaminas, minerais)
- Outro probióticos

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções

Não Cirurgico

Lista de CID

Código CID	Descrição CID
K05.3	Periodontite cronica

Lista de DECS

Código DECS	Descrição
03.01.03.009-6	Raspagem Subgengival

Fase

- Fase 1

Desenho:

Estudo clínico controlado e aleatorizado.

Apoio

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
63.025.530/0086-01	Universidade de Sao Paulo	juliana@forp.usp.br; forp@edu.usp.br	1636024102	Institucional Principal

Palavra Chave

Palavra-chave

Detalhamento do Estudo

Resumo:

A doença periodontal, é um problema de saúde universal, com uma prevalência alarmante. Estudos realizados de 2011-2024 indicam que cerca de 62% dos adultos >35 anos serão afetados por distúrbios periodontais, com 10% da população mundial apresentando sintomas significativos. A periodontite é caracterizada pela destruição inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, levando à perda dentária se não tratada adequadamente. Essa condição envolve uma complexa interação entre o microbioma oral e a resposta imunológica do hospedeiro, onde microrganismos como *Porphyromonas gingivalis* desempenham um papel central no desenvolvimento e progressão da doença. O desequilíbrio bacteriano, ou disbiose, é um fator determinante na transformação da gengivite para a periodontite, com a predominância de bactérias gram-negativas como os principais patógenos. O microbioma oral, um ecossistema dinâmico e complexo, é fundamental no desenvolvimento da periodontite. Em condições saudáveis, a microbiota bucal é composta predominantemente por bactérias gram-positivas, mas, à medida que a doença periodontal se instala, há uma alteração nesse equilíbrio, com aumento de microrganismos patogênicos. A periodontite resulta não apenas da presença de patógenos, mas também do crescimento excessivo dessas espécies bacterianas, que alteram a resposta imunológica do hospedeiro, promovendo inflamação e destruição tecidual. A resposta imunológica exacerbada, com liberação de mediadores inflamatórios como citocinas e metaloproteinases de matriz, agrava a progressão da doença e pode gerar efeitos sistêmicos. Além da interação local entre microbiota oral e resposta imunológica, a doença periodontal também pode ter implicações em outras condições sistêmicas, como as doenças inflamatórias intestinais. Estudos recentes indicam que a periodontite pode intensificar a destruição óssea periodontal em pacientes com comorbidades inflamatórias intestinais. O tratamento periodontal não cirúrgico pode restaurar o equilíbrio do microbioma intestinal, sugerindo uma conexão bidirecional entre a saúde bucal e intestinal. Nesse contexto, o uso de probióticos tem ganhado atenção como uma terapia adjuvante no manejo da periodontite. A administração de probióticos, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, pode ajudar a modular a microbiota bucal e intestinal, promovendo um ambiente mais saudável e reduzindo a inflamação periodontal. No entanto, ainda não há consenso sobre a dosagem e a frequência ideais para maximizar seus efeitos terapêuticos.

Introdução:

A doença periodontal é considerada uma das doenças inflamatórias que mais acomete a população. A periodontite é um problema de saúde pública em escala mundial. De acordo com estudos realizados de 2011 e 2024, estima-se que 62% dos adultos maiores de 35 anos, cerca de 10% da população mundial, serão acometidos por problemas periodontais. A periodontite é a sexta condição mais prevalente no mundo. Em torno de 23.6% dos casos de periodontite grave e 53.2% casos combinados, de moderado a severo. A doença periodontal em sua apresentação mais preocupante é a periodontite, de natureza imunoinflamatória crônica, podendo levar à perda dentária, gerada pela interação persistente de micróbios em indivíduos susceptíveis. A relação entre o microbioma oral, a resposta imunológica do hospedeiro e o desenvolvimento da periodontite é de extrema complexidade. Tal complexidade surge, pois, pacientes com periodontite sofrem uma destruição inflamatória dos tecidos de suporte ao redor dos dentes. Essa condição é marcada pela perda de tecido conjuntivo e colágeno na gengiva, além da deterioração do ligamento periodontal e da reabsorção do osso alveolar. Como resultado, as raízes dentárias ficam expostas à cavidade bucal, e tanto a raiz quanto o cemento radicular podem ser colonizados por um biofilme bacteriano. A cavidade oral é um sistema dinâmico e aberto, com uma topografia complexa e uma grande variedade de nichos ecológicos, o que a torna um ambiente propício para a colonização de diversos microrganismos. O biofilme dental ou placa bacteriana na superfície dos dentes constituem um microbioma oral. A composição desta microbiota é de aproximadamente 770 microrganismos. Atualmente, reconhece-se que o microbioma oral é rico em vírus e também abriga táxons menos prevalentes, porém significativos, como fungos, protozoários e archaea. Resultando em um ecossistema que, em condições saudáveis, com boa higienização dentária, apresenta bactérias Gram-Positivas dominando. Nesse contexto, os micro-organismos interagem tanto fisicamente quanto metabolicamente, podendo se manter em condições homeostáticas, o que também é conhecido como simbiose. Assim, as diversas espécies bacterianas presentes na cavidade bucal estabelecem uma relação sutil e equilibrada entre si. Por isso, um ecossistema subgengival em equilíbrio seria um microambiente que comportaria bactérias gram-positivas e gram-negativas, coexistindo de maneira balanceada com o hospedeiro. Como a evolução da doença não segue um padrão fixo, podendo alternar-se entre diferentes estágios como a homeostase (um estado estável e com alta capacidade de adaptação) e a fase de atividade (caracterizada pelo desequilíbrio), denominada de disbiose, que muitas vezes ocorre de forma imprevisível. Nesse cenário disbiótico, a comunidade microbiana subgengival, que era compatível com o estado de saúde do hospedeiro, muda para um estado patológico. Os tecidos de suporte do dente possuem uma rica vascularização e um fluxo contínuo de fluido gengival crevicular, que auxilia no recrutamento de neutrófilos e outras células imunológicas. Esse mecanismo contribui para manter o equilíbrio dinâmico entre o crescimento constante dos microrganismos subgengivais e as respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro. Dessa forma, pode-se concluir que, ao contrário de outras infecções bucais, a periodontite não resulta da introdução de micro-organismos externos, mas sim do crescimento excessivo de patógenos presentes na própria microbiota oral. Nesse contexto, ocorre uma alteração na composição microbiana subgengival, favorecendo o crescimento de bactérias gram-negativas. Essas bactérias, que já estavam presentes em grande quantidade na gengivite, se multiplicam ainda mais à medida que a doença avança para a periodontite. Na periodontite, diversas espécies microbianas são predominantes, com a conhecida tríade vermelha representando alguns dos principais táxons patogênicos como: *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*. Dentre elas, *P. gingivalis* é considerada o ator central no desenvolvimento da periodontite, devido à sua capacidade de alterar a resposta imunológica do hospedeiro e causar desequilíbrios na comunidade microbiana subgengival, desempenhando um papel chave no início e na progressão da doença. Patógenos periodontais destacados, como *P. gingivalis*, possuem diversos fatores que promovem o dano tecidual na periodontite, incluindo peptidoglicanos, diferentes integrinas, proteínas de membrana externa, lipopolissacarídeos e pili superficiais que contribuem para a degradação do tecido conjuntivo. Quando essas bactérias patogênicas ativam processos imunológicos e inflamatórios, glóbulos brancos, fibroblastos e outros derivados, liberam diversos mediadores inflamatórios, incluindo metaloproteinases de matriz, citocinas, transglutaminases, prostaglandinas e enzimas proteolíticas. Esses mediadores atuam tanto localmente quanto de forma sistêmica, resultando em respostas exacerbadas do hospedeiro.

1.3 Interação Boca-Intestino Assim como na boca, existem outros microbiomas presentes nos diversos nichos ecológicos do corpo humano, como as superfícies mucosas ao longo de todo o trato gastrointestinal. A

microbiota desempenha um papel crucial na regulação da função imunológica normal, podendo, entretanto, desencadear respostas imunológicas anormais em diversas doenças inflamatórias crônicas. Pesquisas epidemiológicas apontaram uma elevação na prevalência de periodontite e no agravamento da perda óssea periodontal em indivíduos com doenças inflamatórias intestinais. As doenças intestinais aumentam a complexidade da terapia periodontal pois, contribuem para o aumento do risco de desenvolvimento de periodontite e intensificam a destruição óssea periodontal, podendo estar associadas a uma resposta insatisfatória à terapia periodontal não cirúrgica. Alterações sistêmicas provocadas pela periodontite, especialmente aquelas que afetam o ambiente intestinal, podem ser revertidas, uma vez que o tratamento periodontal não-cirúrgico tende a restaurar o equilíbrio do ecossistema microbiano intestinal. Assim como um estado de disbiose na cavidade oral pode impactar a homeostase microbiana intestinal, o inverso também é possível. Patógenos intestinais podem desencadear respostas imunológicas exacerbadas que afetam outros tecidos por meio do eixo "intestino-osso", levando à perda patológica do processo alveolar e contribuindo para o desenvolvimento da periodontite .

1.4 Probióticos Como Terapia Adjuvante Considerando que a cavidade oral é a porta de entrada do sistema gastrointestinal, faz sentido que os probióticos influenciem diretamente na composição da microbiota bucal, impactando sua microbiota de maneira semelhante ao que ocorre no intestino. Por muitos anos, os probióticos têm sido empregados na medicina convencional no tratamento de doenças inflamatórias intestinais, além de contribuírem para a prevenção de alergias e infecções. Os probióticos são por definição: Microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, conferem saúde benefícios para o hospedeiro. Os probióticos são compostos por micro-organismos vivos, sendo assim, fortalecem o sistema imunológico e ajudam a combater alergias, estresse e substâncias tóxicas por terem efeitos bactericidas e bacteriostáticos contra esses patógenos, favorecendo a mudança do estado disbiótico para simbiótico novamente. As evidências indicam que os efeitos antimicrobianos dos probióticos estão, em parte, relacionados às substâncias que produzem, como bacteriocinas, ácidos orgânicos, ácidos graxos e peróxido de hidrogênio.)Na odontologia, os probióticos podem ser utilizados para prevenir ou tratar condições bucais, como cárie, gengivite e periodontite . Entre os probióticos mais frequentemente empregados nessa área estão *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* . Estudos indicam que o consumo de probiótico enriquecido com *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* pode ter efeitos benéficos na redução do acúmulo de placa, diminuição da inflamação gengival e diminuição da virulência de *Porphyromonas gingivalis*. Além disso, os microrganismos probióticos desempenham papéis importantes, como fornecer nutrientes, auxiliar na digestão de alimentos pelo hospedeiro e competir por espaço e recursos com patógenos em potencial. (intro 21 Haas michel)Assim, a modulação da microbiota do hospedeiro e a interação direta com o sistema imunológico representam os principais mecanismos que explicam os benefícios dos probióticos para a saúde periodontal. Apesar da Raspagem e Alisamento radicular serem considerados padrão ouro no tratamento da periodontite, pode existir recolonização bacteriana em bolsas muito profundas, desta forma, a aplicação de microrganismos vivos surge como uma abordagem promissora para favorecer um microbioma subgengival saudável e auxiliar no controle da inflamação no tratamento da periodontite. Uma vez que o probiótico é capaz de alterar a microbiota oral, essa abordagem pode ser considerada uma estratégia intencional no manejo clínico. Ao avaliar os efeitos dos probióticos nas doenças periodontais, é essencial considerar a influência do veículo de administração da cepa probiótica sobre seu potencial terapêutico e sua capacidade de colonização. (haas 2022 intro 21)Estudos recentes com modelos de camundongos demonstraram que probióticos de origem intestinal podem exercer um efeito protetor contra a periodontite por meio da modulação da resposta inflamatória do hospedeiro, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1B, IL-6, IL-8 e aumentando a liberação de citocinas anti-inflamatórias (IL-10)). Vale destacar que, até o momento, não existe um consenso sobre a frequência ideal de administração ou a dosagem adequada de probióticos para alcançar benefícios no tratamento periodontal. Os resultados podem variar dependendo da cepa empregada, do formato de apresentação, da frequência de uso e da duração do tratamento. Os estudos anteriores avaliaram outras formas farmacêuticas, com outro foco. Na apresentação de pastilha, o conteúdo presente penetra nos sulcos gengival, e na forma de apresentação de cápsula revestida, o objetivo é verificar a eficácia dos probióticos revestidos como potencial na modulação do ambiente intestinal paralelamente como terapia adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico.

Hipótese:

Pacientes que fazem o uso sistêmico de probióticos como agente adjuvante conseguem ter melhores resultados clínicos imunológicos e microbiológicos.

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto da modulação do ambiente intestinal com terapia probiótica enquanto agente adjuvante ao tratamento da periodontite.

Objetivo Secundário:

Avaliar antes e após o tratamento periodontal: Parâmetros clínicos periodontais (índice de placa, índice de sangramento, profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e nível clínico de inserção); Microbioma intestinal e oral por meio de sequenciamento pela amplificação por PCR do gene 16S rRNA; Perfil imunoinflamatório (IL-6, TNF- γ , IFN- γ , IL-10, IL-1 β , IL-8) presente no fluido gengival crevicular por meio de ensaios imunoenzimáticos (Luminex); Perfil imunoinflamatório (IL-6, TNF- γ , IFN- γ , IL-10, IL-1 β , IL-8) presente na circulação sanguínea periférica por meio de ensaios imunoenzimáticos (Luminex).

Metodologia Proposta:

Este estudo será do tipo clínico, randomizado controlado, com o objetivo de avaliar os efeitos da administração oral de probióticos como adjuvantes no tratamento periodontal convencional.

Critério de Inclusão:

apresentar periodontite Estágios III e IV, Graus B e C generalizada (Papapanou et al., 2018; Tonetti, Greenwell, & Kornman, 2018). Para Estágios III e IV, deve apresentar pelo menos 1 dente com pelo menos um sítio interproximal com PS $\geq$ 6 mm, perda de Inserção $\geq$ 5 mm. Para Grau B, deve ter relato de perda de inserção de $<$ 2 mm nos últimos 5 anos ou apresentar percentual de perda óssea/idade (do dente mais afetado) entre 0,25 e 1. Para Grau C, deve ter relato de perda de inserção de $\geq$ 2 mm nos últimos 5 anos ou apresentar percentual de perda óssea/idade (do dente mais afetado) $>$ 1. Serão incluídos casos de periodontite generalizada, nos quais a doença afeta $\geq$ 30% dos dentes, apresentando profundidade de sondagem (PS) e Nível Clínico de Inserção (NCI) $\geq$ 4 mm. Será necessário apresentar mínimo de 15 dentes (excluindo-se os terceiros molares e os dentes indicados para extração), mínimo de 6 dentes com pelo menos 1 sítio interproximal, não contíguo, com PS e NCI $\geq$ 5 mm.

Critério de Exclusão:

Data de Submissão do Projeto: 27/04/2026

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2597315.pdf

Versão do Projeto: 1

fumantes, ex-fumantes (há pelo menos 5 anos), gestantes ou lactantes, histórico de tratamento periodontal nos últimos 6 meses, uso contínuo de antissépticos orais, uso de antibióticos sistêmicos, corticosteroides, anti-inflamatórios não-esteroidais, imunossuppressores, estrogênio e moduladores dos receptores de estrogênio, bem como medicamentos que possam influenciar o metabolismo ósseo (alendronato, calcitonina e outros) nos últimos 6 meses, condição sistêmica que possa alterar a resposta do hospedeiro ao tratamento periodontal (presença de diabetes, HIV, síndrome de Down) ou que necessite de medicação profilática ao tratamento odontológico (ex. prolapso de válvula mitral), e uso de probióticos nos últimos 6 meses.

Riscos:

Os participantes serão informados sobre os riscos e benefícios das diferentes terapias aplicadas, assim como o tratamento periodontal. Quanto à terapia probiótica, os pacientes podem apresentar sintomas como sensação de estufamento abdominal, motricidade intestinal aumentada e aumento da produção de gases. Da mesma forma, aos que não queiram dar continuidade ao uso, o paciente informará ao assistente de pesquisa sobre a interrupção do tratamento adjuvante. O tratamento periodontal não-cirúrgico poderá ocasionar em sensibilidade dentinária após a instrumentação. Todas essas questões serão informadas ao paciente, assim como o benefício das terapias adjuvantes em potencializar o efeito da terapia periodontal não-cirúrgica.

Benefícios:

Os participantes da pesquisa serão submetidos a tratamento periodontal de controle, tendo como consequência a saúde periodontal reestabelecida, análises laboratoriais gratuitas juntamente com os medicamentos.

Metodologia de Análise de Dados:

Durante o estudo, os pacientes receberão cápsulas contendo 10⁷ UFC de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019, sendo entregues semanalmente em frascos dessecantes e armazenadas sob refrigeração. Nos retornos semanais, além de receber novos frascos, os participantes responderão a um questionário sobre possíveis efeitos adversos. A adesão ao protocolo será monitorada por um assistente de pesquisa, sem envolvimento nas etapas clínicas ou laboratoriais.

O exame clínico periodontal completo será realizado com sonda do tipo Carolina do Norte e incluirá: biofilme supragengival (4 faces), profundidade de sondagem (PS), sangramento à sondagem (SS), nível clínico de inserção (NIC), posição da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte e presença de supuração. As medidas, exceto o biofilme, serão feitas em seis sítios por dente. Todos os pacientes receberão tratamento periodontal convencional conforme necessidade clínica.

Dois examinadores calibrados realizarão as medições clínicas. A calibração será baseada na reprodutibilidade intraexaminador, com Kappa $\geq$ 0,85 entre duas medições separadas por 48h em pacientes com PS e NIC $\geq$ 5 mm. Doutorandos treinados serão responsáveis pelas coletas de biofilme subgengival, fluido gengival crevicular (FGC) e sangue periférico. Todos os envolvidos no estudo estarão cegos quanto ao grupo experimental dos pacientes.

A coleta de biofilme subgengival será realizada em oito sítios saudáveis e oito sítios doentes por paciente. Após remoção do biofilme supragengival, as amostras serão coletadas com curetas estéreis, armazenadas em tampão TE, e submetidas à extração de DNA com o kit PowerSoil. O DNA será quantificado por Qubit e submetido à PCR do RNA ribossomal 16S, seguida de sequenciamento por plataforma Illumina (MiSeq/MiniSeq). A análise será feita com base em bancos de dados do microbioma oral humano.

Amostras fecais serão trazidas pelos pacientes em frascos com Tris-EDTA e seguirão o mesmo protocolo de extração, quantificação e análise de DNA. O sequenciamento 16S será analisado com base em bancos de dados do microbioma intestinal humano.

As amostras de FGC serão obtidas com cones de papel estéreis inseridos por 10 segundos em cada sítio. Os cones serão armazenados a -80°C em tampão TE. As citocinas IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-1 β e IL-8 serão quantificadas por ensaios imunoenzimáticos (ELISA e Luminex[®] xMAP[®]). A mesma metodologia será aplicada às amostras de sangue periférico obtidas por venopunção, com processamento subsequente para análise das mesmas citocinas inflamatórias.

A análise estatística contemplará testes de normalidade e homocedasticidade. As comparações entre os grupos serão realizadas por testes paramétricos ou não paramétricos, conforme a distribuição dos dados. Será adotado nível de significância de 5% em todas as análises, conduzidas no software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Desfecho Primário:

Melhora dos parâmetros periodontais imunomodulação dos pacientes do grupo probiótico e estabelecimento de simbiose no ambiente bucal e intestinal.

Tamanho da Amostra no 40

Países de Recrutamento		
País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da
Sim	BRASIL	40

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Não

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

40

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
grupo experimental	20	administração de probióticos sistêmico
grupo controle	20	apenas com tratamento periodontal não cirurgico

O Estudo é Multicêntrico no

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Sim

Justificativa:

As amostras serão armazenadas no banco de dados de pacientes com doença periodontal da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto pelo departamento de periodontia, para eventuais pesquisas correlacionadas. Todos os pacientes estão cientes.

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
triagem direcionada/ coleta de amostras	10/05/2026	30/04/2027
fase 1	08/09/2025	08/03/2026

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
materiais de coleta	Outros	R\$ 3.000,00
reagentes	Outros	R\$ 10.000,00
compra de probióticos	Outros	R\$ 8.000,00
Total em R\$		R\$ 21.000,00

Bibliografia:

Silva, G. A., Moreira, A. L. G. Silva, P. H. F. Salvador, S. L. S. Casarin, R. C. V., Vicente, R., Ferreira, G. C., Santos, J. E. T., Furlaneto, F. A. C., Messora, M. R. M. (2022). The use of probiotics can reduce the severity of experimental periodontitis in rats with metabolic syndrome: an immunoenzymatic and microtomography study. *Journal of Periodontology*, 93(2), e1-e2. Albuquerque-Souza, E., Balzarini, D., Ando-Sugimoto, E. S., Ishikawa, K. H., Simionato, M. R. L., Holzhausen, M., & Mayer, M. P. A. (2019). Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontal Research*, 54(2), 115-127. <https://doi.org/10.1111/jre.12608> Invernici, M. M., Furlaneto, F. A. C., Salvador, S. L., Ouwehand, A. C., Salminen, S., Mantziari, A., Vinderola, G., Ervolino, E., Santana, S. I., Silva, P. H. F., & Messora, M. R. (2020). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients. *PLoS ONE*, 15(9 September 2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238425> Invernici, M. M., Salvador, S. L., Silva, P. H. F., Soares, M. S. M., Casarin, R., Palioto, D. B., Souza, S. L. S., Taba, M., Novaes, A. B., Furlaneto, F. A. C., & Messora, M. R. (2018). Effects of *Bifidobacterium* probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(10), 1198-1210. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12995> Jia, X., Yang, R., Li, J., Zhao, L., Zhou, X., & Xu, X. (2021). Gut-Bone Axis: A Non-Negligible Contributor to Periodontitis. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 345-362. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.752708> Levi, Y. L., Ribeiro, M. C., Silva, P. H. F., Silva, G. A., de Souza Salvador, S. L., de Souza, S. L. S., Casarin, R., Júnior, A. B. N., Júnior, M. T., Palioto, D. B., Honório, H. M., Messora, M. R., & Furlaneto, F. A. C. (2023). Effects of oral administration of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 on the treatment of plaque-induced generalized gingivitis. *Clinical Oral Investigations*, 27(1), 387-398. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04744-y> Matsubara, V. H., Fakhruddin, K. S., Ngo, H., & Samaranayake, L. P. (2023). Probiotic *Bifidobacteria* in Managing Periodontal Disease: A Systematic Review. In *International Dental Journal* 73(1), 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.11.018oliveir> Hajishengallis, G., Kajikawa, T., Hajishengallis, E., Maekawa, T., Reis, E. S., Mastellos, D. C., Yancopoulou,

D., Hasturk, H., & Lambris, J. D. (2019). Complement-dependent mechanisms and interventions in periodontal disease. In *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00406>

Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. In *Periodontology 2000*, 83, 14-25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>

Albuquerque-Souza, E., Balzarini, D., Ando-Sugimoto, E. S., Ishikawa, K. H., Simionato, M. R. L., Holzhausen, M., & Mayer, M. P. A. (2019). Probiotics alter the immune response of gingival epithelial cells challenged by *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontal Research*, 54(2), 115-127. <https://doi.org/10.1111/jre.12608>

INTRO 11 Minic, I.; Pejčić, A.; Bradic, V.; Vasic, M. Effect of the Local Probiotics in the Therapy of Periodontitis A Randomized Prospective Study. *Int. J. Dent. Hyg.* 2022, 20, 401-407.

Intro 12 Invernici, M.M.; Furlaneto, F.A.; Salvador, S.L.; Ouwehand, A.C.; Salminen, S.; Mantziari, A.; Vinderola, G.; Ervolino, E.; Santana, S.I.; Silva, P.H.F.; et al. *Bifidobacterium Animalis* Subsp *Lactis* HN019 Presents Antimicrobial Potential against Periodontopathogens and Modulates the Immunological Response of Oral Mucosa in Periodontitis Patients. *PLoS ONE* 2020, 15, e0238425. [CrossRef]

Intro 13 Kang, M.-S.; Lee, D.-S.; Lee, S.-A.; Kim, M.-S.; Nam, S.-H. Effects of Probiotic *Bacterium Weissella Cibaria* CMU on Periodontal Health and Microbiota: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *BMC Oral Health* 2020, 20, 243

Intro 14 Costacurta, M.; Sicuro, L.; Margiotta, S.; Ingrassiotta, I.; Docimo, R. Clinical Effects of *Lactobacillus reuteri* Probiotic in Treatment of Chronic Periodontitis. A Randomized, Controlled Trial. *Oral Implantol.* 2018, 11, 191-198.

INTRO 20 Cheng, Y., Liu, J., and Ling, Z. (2021). Short-chain fatty acids-producing probiotics: A novel source of psychobiotics. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1-31, 7929-7959. doi: 10.1080/10408398.2021.1920884

Jia, X., Yang, R., Li, J., Zhao, L., Zhou, X., & Xu, X. (2021). Gut-Bone Axis: A Non-Negligible Contributor to Periodontitis. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 345-362. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.752708>

Zhang, Y., Ding, Y., & Guo, Q. (2022). Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.806463>

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith C. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Periodontology* 2000, 25, 134-144

Huang, Y., Liao, Y., Luo, B., Li, L., Zhang, Y., & Yan, F. (2020). Non-surgical Periodontal Treatment Restored the Gut Microbiota and Intestinal Barrier in Apolipoprotein E δ /Mice With Periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 214-226. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00498>

Gheisary, Z., Mahmood, R., Harri Shivanantham, A., Liu, J., Liefers, J. R. L., Papagerakis, P., & Papagerakis, S. (2022). The Clinical, Microbiological, and Immunological Effects of Probiotic Supplementation on Prevention and Treatment of Periodontal Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Nutrients*, 14(5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14051036>

Ausenda, F., Barbera, E., Cotti, E., Romeo, E., Natto, Z. S., & Valente, N. A. (2023). Clinical, microbiological and immunological short, medium and long-term effects of different strains of probiotics as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in patients with periodontitis. Systematic review with meta-analysis. In *Japanese Dental Science Review* 59, 62-103. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.02.001>

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	folhaDeRosto.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo.pdf
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	pdf.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclee.pdf
Folha de Rosto	Plataforma.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de

Não