

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do efeito de probiótico sobre a progressão da periodontite.

Pesquisador: MÁRCIA PINTO ALVES MAYER

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 85061324.9.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.358.249

Apresentação do Projeto:

As informações sobre o projeto de pesquisa:- Avaliação do efeito de probiótico sobre a progressão da periodontite. Estudo longitudinal em humanos: parâmetros clínicos, imunológicos e microbiológicos, foram obtidas no arquivo postado em 18/12/2024 em

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2456956.pdf onde os pesquisadores relatam:

A periodontite é caracterizada pelo processo inflamatório dos tecidos periodontais induzido pelo biofilme bacteriano disbiótico, resultando na subsequente destruição do osso alveolar. Além da perda dentária ocasionada pela doença periodontal, a periodontite está associada a mais de cinquenta doenças sistêmicas, em especial diabetes mellitus, doença cardiovascular e desfechos gestacionais adversos. A classificação atual das doenças e condições periodontais unificou as anteriormente denominadas periodontite agressiva e periodontite crônica, devido à ausência de marcadores biológicos que caracterizem as diferenças clínicas, e classificou-as com base na suscetibilidade e severidade da doença, sendo que parâmetros clínicos como velocidade de progressão, localização, extensão, configuração de defeitos ósseos e idade de início da doença diferem entre os indivíduos acometidos. Além da variabilidade de parâmetros clínicos, existem diferenças no microbioma oral, em aspectos genéticos e na resposta imune que poderiam influenciar o prognóstico da doença e o sucesso do tratamento periodontal. A homeostase na cavidade oral é mantida por um delicado equilíbrio entre a microbiota e a resposta inata e adaptativa. Quando o equilíbrio entre a microbiota e a resposta do hospedeiro

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 - Administração

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7960

E-mail: cepfo@usp.br

é rompido, ocorre o processo inflamatório destrutivo da periodontite induzido pela microbiota disbiótica do biofilme supragengival e subgengival. Diversos fatores sistêmicos, como doenças autoimunes, diabetes, gravidez, e ambientais, como tabagismo, alcoolismo e obesidade modulam a microbiota oral residente. A inflamação é um dos fatores mais importantes na modulação da microbiota e fatores como dieta, dislipidemia e resistência à insulina podem levar a inflamação sistêmica de baixo nível, caracterizada pela produção subclínica de mediadores inflamatórios, existindo uma relação bidirecional entre periodontite e inflamação sistêmica de baixo nível. O estudo da microbiota oral tomou grande impulso quando foram usadas técnicas de sequenciamento de DNA ou RNA, visto que grande parte da microbiota oral é composta por organismos ainda não cultiváveis. Técnicas baseadas em marcadores específicos, como o gene 16SrRNA, são amplamente utilizadas para identificar a composição taxonômica do microbioma em um determinado sítio. O estudo do microbioma associado a marcadores imunológicos poderia nos ajudar a traçar o perfil individual associado ao prognóstico de cada paciente com periodontite, indicando de maneira individualizada a possibilidade de sucesso ou insucesso de diferentes terapias periodontais. Assim, é possível analisar o conjunto de possíveis marcadores microbiológicos e imunológicos, ao lado dos parâmetros clínicos, para acessar o efeito de estratégias de tratamento da periodontite, auxiliando o entendimento do processo de resolução da doença. Embora a maioria dos pacientes com periodontite responda satisfatoriamente ao tratamento convencional de raspagem e alisamento radicular (RAR), o tratamento da periodontite exige adesão do paciente para realizar medidas de higiene oral eficientes além de terapia de suporte constante e frequente, por toda a vida do indivíduo. Mesmo assim, uma parcela dos pacientes tratados periodontalmente mantém as condições de inflamação dos tecidos periodontais e de progressão da doença, seja pela persistência do biofilme disbiótico subgengival, pela invasão microbiana dos tecidos, ou ainda, pela incapacidade de resolução do processo inflamatório crônico pelo hospedeiro. Assim, novas estratégias para o tratamento periodontal que sejam capazes de modular a resposta imune pela regulação apropriada de mediadores pro-inflamatórios, anti-inflamatórios, defensinas, fatores pro resolução e RANKL, e induzir a rebiose do microbioma periodontal são desejadas para controlar o processo inflamatório exacerbado, visando o controle da periodontite.

A terapia com probióticos é uma estratégia promissora para o controle da periodontite e outras doenças inflamatórias. No entanto, a falta de protocolos padronizados com eficácia clínica

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 - Administração

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7960

E-mail: cepfo@usp.br

Continuação do Parecer: 7.358.249

comprovada dificuldade a sua aplicação. O sucesso da probioticoterapia é dependente de fatores genéticos, dieta, microbiota residente, idade e parâmetros clínicos. Em estudos pré-clínicos, a cepa *L.acidophilus* LA5 mostrou-se promissora para o controle da periodontite, pela sua capacidade antiinflamatória, seu efeito sobre patógenos periodontais, por favorecer a rebiomose oral e do intestino, e controlar a reabsorção do osso alveolar em modelos experimentais de periodontite. Nesta pesquisa serão alocados

um total de 86 participantes com periodontite em estágios III ou IV, na fase de manutenção do tratamento periodontal, em terapia de suporte para periodontite na FOU SP, em um estudo clínico duplo cego, randomizado, de 3 meses, sendo que os participantes serão alocados aleatoriamente, na proporção 1:1, em dois grupos: experimental (uso de probiótico) e controle (uso de placebo), com 43 indivíduos em cada grupo. Serão incluídos pacientes tratados mecanicamente com e sem antibioticoterapia, com:- Idade a partir de 18 anos,

- Possuir boa condição de saúde geral,
- Ter pelo menos 6 dentes na cavidade bucal, com pelo menos 1 sítio interproximal não contíguo, com PS e NCI maior e igual a 5 mm.

Como critério de Exclusão - Apresentar qualquer condição sistêmica que possa influenciar o curso da doença periodontal, como diabetes, ou que demande uso de antibióticos sistêmicos, -Ser tabagista; -Possuir Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 30 Kg/m²;

- Estar grávida ou lactante;
- Ter feito uso de antibióticos sistêmicos nos três meses anteriores ao início do estudo;
- Uso frequentemente de antissépticos bucais;
- Consumir frequentemente produtos probióticos.

O grupo experimental receberá a cepa probiótica LA5 2x/dia na forma de sachês de diluição oral e cápsulas, visando o benefício na boca e no intestino, com o prebiótico inulina, enquanto o grupo placebo utilizará apenas o prebiótico na mesma dosagem e com a mesma apresentação. Visando determinar os fatores associados ao sucesso/insucesso da terapia, os efeitos da administração da cepa probiótica, parâmetros clínicos periodontais, microbioma da saliva e dos sítios subgingivais e níveis salivares e do fluido gengival de citocinas, quimiocinas, defensinas, RANKL e mediadores pro-resolução serão determinados no início e após 3 meses da administração do probiótico ou do placebo. Amostras de biofilme supragengival e subgingival, saliva e fluido gengival serão coletados em dois momentos distintos para análises subsequentes. Ao final do estudo o descarte das amostras não utilizadas será realizado através de inativação biológica por autoclave e posteriormente descartadas em aterro sanitário.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 - Administração

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7960

E-mail: cepfo@usp.br

Continuação do Parecer: 7.358.249

Portanto esta pesquisa visa avaliar o efeito da administração oral de LA5 sobre o controle da periodontite.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Testar a hipótese de que a administração de probiótico L. acidophilus LA5 como adjuvante ao tratamento periodontal de suporte em pacientes com periodontite estágio III ou IV resulta em melhora de parâmetros clínicos periodontais.

Testar a hipótese de que o sucesso do tratamento é dependente de características do hospedeiro e da sua microbiota residente.

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos clínicos da administração do probiótico L. acidophilus LA5 como adjuvante ao tratamento periodontal de suporte em pacientes com periodontite estágio III ou IV

Objetivo Secundário:

Determinar o efeito da administração oral da cepa probiótica Lactobacillus acidophilus LA5 em pacientes com periodontite tratados, em fase de manutenção, e a influência de variáveis inerentes ao hospedeiro e à sua microbiota residente sobre o sucesso da terapia probiótica, pela avaliação dos seguintes parâmetros: Parâmetros clínicos: índice de placa (IP), sangramento à sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NCI); Níveis salivares e do fluido gengival de citocinas, quimiocinas, defensinas, resolvinas; metaloproteases; RANKL e OPG; Microbioma de saliva e dos biofilmes supra e subgengivais Metagenômica (metaboloma) dos biofilmes subgengivais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O participante da pesquisa poderá sentir dor na área raspada ou apresentar sensibilidade dentária após o tratamento e/ou desconforto durante a sondagem periodontal. Caso ocorra o desconforto ou dor, para minimizar, quando necessário, prescreveremos medicações adequadas.

Quanto à coleta de dados online, existe o risco de interceptação durante a transmissão. No entanto, todas as medidas de segurança necessárias serão implementadas, como o uso de

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 - Administração

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7960

E-mail: cepfo@usp.br

Continuação do Parecer: 7.358.249

plataformas seguras, criptografia dos dados e armazenamento em servidores confiáveis. O anonimato e a confidencialidade das informações dos participantes serão preservados, atribuindo números aleatórios aos participantes de modo que não sejam identificados, e os dados serão utilizados exclusivamente para fins científicos, em conformidade com as normas éticas aplicáveis.

Benefícios:

Benefícios diretos à saúde:

1. Os participantes podem obter orientações periódicas sobre higiene oral. Essas orientações são oferecidas presencialmente e, posteriormente, online por tempo indeterminado através do site: <https://sites.google.com/alumni.usp.br/probioticos/página-inicial?authuser=2>.
2. Tanto o grupo probiótico quanto o grupo placebo receberão cápsulas e sachês contendo inulina, um composto prebiótico. A inulina favorece o crescimento de bactérias benéficas no intestino, contribuindo para o equilíbrio da microbiota intestinal. Esse equilíbrio está associado a uma melhor saúde geral, incluindo possíveis impactos positivos na saúde bucal.

Acompanhamento contínuo e individualizado:

Caso necessário, os participantes serão encaminhados para a realização de outros procedimentos odontológicos visando preservar e promover sua saúde bucal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- 1- Este é um estudo Nacional, unicêntrico, prospectivo, um ensaio clínico randomizado duplo cego de braços paralelos controlado por placebo.
- 2- Tem caráter acadêmico sendo realizado para obtenção do título de mestre/doutor.
- 3- Será realizado no Brasil e os participantes da pesquisa serão selecionados dentre os pacientes em tratamento da disciplina de periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), no curso de especialização em periodontia da FUNDECTO e também através de divulgação em mídias sociais. Serão incluídos 86 participantes com periodontite em estágios III ou IV, na fase de manutenção do tratamento periodontal, que serão alocados aleatoriamente, na proporção 1:1, em dois grupos: experimental (uso de probiótico) e controle (uso de placebo), com 43 indivíduos em cada grupo.
- 4- Amostras de biofilme supragengival e subgengival, saliva e fluido gengival serão coletados em dois momentos distintos para análises subsequentes. Ao final do estudo o descarte das amostras não utilizadas será realizado através de inativação biológica por autoclave e posteriormente descartadas em aterro sanitário, não havendo portanto

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 - Administração

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7960

E-mail: cepfo@usp.br

Continuação do Parecer: 7.358.249

armazenamento de amostras em banco de material biológico no Brasil ou fora.

5- Tem previsão de início para 17/02/2025 e encerramento em 17/12/2027.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Seguindo a resolução do CNS 466/12 todos os termos foram adequadamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em resposta as pendências elencadas no parecer nº7.264.791, emitido em 03/12/2024 os pesquisadores assim se manifestaram:

1. O TCLE será aplicado de forma online? Antes da inclusão dos participantes na pesquisa? Reescrever, não está clara a informação de como será aplicado o TCLE. Após a inclusão, os pacientes selecionados receberão informações detalhadas sobre o projeto e terão a oportunidade de esclarecer quaisquer dúvidas. Posteriormente, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será apresentado e preenchido presencialmente pelo pesquisador ou assistente de pesquisa, enquanto a assinatura será realizada de forma online pelo participante, por meio do link:

<https://form.jotform.com/24323834565906>.

= Pendência atendida

2. Refazer, a folha de rosto é anterior (mês 09) a postagem do projeto na plataforma (mês 11). Alterou também o título da pesquisa.

Folha de rosto refeita e submetida na plataforma brasil

= Pendência atendida

3. A medida do IMC será realizada pelo próprio participante em casa e informada on-line?

Os pacientes interessados em participar do estudo deverão preencher um histórico médico-odontológico detalhado, que inclui informações demográficas. Esse processo será realizado presencialmente durante o atendimento, onde também será calculado o índice de massa corporal (IMC), e simultaneamente registrado em um formulário online acessado pelo link: <https://forms.gle/LvEYA2ZpsVCuWLMC6>. O preenchimento será conduzido em conjunto com o pesquisador e/ou assistente de pesquisa. Apenas os pacientes que atenderem aos critérios de inclusão e exclusão serão selecionados para participar do estudo.

= Pendência atendida

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 - Administração

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7960

E-mail: cepfo@usp.br

Continuação do Parecer: 7.358.249

4. Rever e reescrever em todos os documentos qual será o Benefício da pesquisa para o participante. Ser avaliado e acompanhado por 3 meses não é bem um benefício

Revisto e reescrito o documento TCLE e o transcrito na plataforma brasil conforme segue abaixo:

¿ Benefícios diretos à saúde:

1. Os participantes podem obter orientações periódicas sobre higiene oral. Essas orientações são oferecidas presencialmente e, posteriormente, online por tempo indeterminado através do site: <https://sites.google.com/alumni.usp.br/probioticos/páginaInicial?authuser=2>.

2. Tanto o grupo probiótico quanto o grupo placebo receberão cápsulas e sachês contendo inulina, um composto prebiótico. A inulina favorece o crescimento de bactérias benéficas no intestino, contribuindo para o equilíbrio da microbiota intestinal. Esse equilíbrio está associado a uma melhor saúde geral, incluindo possíveis impactos positivos na saúde

bucal.

¿ Acompanhamento contínuo e individualizado:

Caso necessário, os participantes serão encaminhados para a realização de outros procedimentos odontológicos visando preservar e promover sua saúde bucal.

= Pendência atendida

5. Rever o cronograma para próxima submissão, se necessário.

Cronograma revisto conforme nova reunião do CEP prevista para fevereiro de 2025

Considerações Finais a critério do CEP:

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciados no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/13, item XI.2.d.

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "EMENDA", por meio da Plataforma Brasil, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação (Norma Operacional 001/2013 ¿ letra H).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 - Administração

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7960

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FOU SP



Continuação do Parecer: 7.358.249

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2456956.pdf	18/12/2024 14:00:59		Aceito
Parecer Anterior	V1_C_Resposta.pdf	12/12/2024 20:11:22	Fernando Henrique Martins	Aceito
Cronograma	V2_Cronograma.pdf	12/12/2024 20:04:09	Fernando Henrique Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	V2_Projeto_CEP_2025.pdf	12/12/2024 19:55:52	Fernando Henrique Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	V2_TCLE_25.pdf	12/12/2024 19:55:32	Fernando Henrique Martins	Aceito
Folha de Rosto	V2_Folha_Rosto.pdf	12/12/2024 19:52:37	Fernando Henrique Martins	Aceito
Declaração de concordância	Concordancia_Fundecto.pdf	26/11/2024 21:30:44	Fernando Henrique Martins	Aceito
Outros	Anamnese.pdf	26/11/2024 19:39:38	Fernando Henrique Martins	Aceito
Outros	F_acomp_3m.pdf	26/11/2024 19:39:20	Fernando Henrique Martins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura_ICB.pdf	20/11/2024 13:14:05	Fernando Henrique Martins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_clinica.pdf	20/11/2024 13:11:47	Fernando Henrique Martins	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 04 de Fevereiro de 2025

Assinado por:
Margareth Oda
(Coordenador(a))

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1º andar , sala 02 - Administração

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7960

E-mail: cepfo@usp.br