

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS (LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS) SOBRE A CÓLICA EM LACTENTES: UM ENSAIO CLÍNICO DUPLO CEGO CONTROLADO E RANDOMIZADO.

Pesquisador: Sásia Ribeiro Vaz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40846520.5.0000.5078

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina - UFG

Patrocinador Principal: CIFARMA CIENTIFICA FARMACEUTICA LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.588.764

Apresentação do Projeto:

Desenho:

Trata-se de um ensaio clínico, duplo cego, controlado e randomizado, sendo os participantes lactentes selecionados na Maternidade Nascer Cidadão no município de Goiânia – Goiás. O estudo acontecerá em três etapas, com duração total de quatro semanas. A amostra do presente estudo será composta por lactentes de 2 a 12 semanas de vida, que apresentem de cólica diagnosticada por meio do questionário de Wessel, nascidas a termo, com peso adequado para a idade gestacional e em aleitamento materno exclusivo (AME) (critérios serão descritos de forma detalhada no tópico referente aos critérios de inclusão e exclusão). O tamanho da amostra foi calculado com base no estudo de Chau e colaboradores que investigaram a eficácia de Lactobacillus reuteri DSM 17938 para o tratamento da cólica do lactente em bebês amamentados, em comparação com o placebo (CHAU et al., 2015b). Utilizando o programa estatístico Open Epi (<https://www.openepi.com>), obteve-se o cálculo do número mínimo de 40 crianças por grupo, considerando a significância estatística de 5% e o poder do teste bicaudal de 80%. Ainda com a possibilidade de 20% de perda, a amostra final será de 48 crianças em cada grupo, totalizando 96 crianças. Os 96 lactentes com cólica serão divididos aleatoriamente em dois grupos: * Grupo tratamento (48 lactentes): Os lactentes do grupo tratamento receberão diariamente, por via oral, 5 gotas de Lactobacillus acidophilus em suspensão de óleo (1x10⁹ unidades formadoras de

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

colônias - UFC) por um período de 28 dias.* Grupo placebo (48 lactentes): Os lactentes do grupo placebo receberão diariamente, por via oral, as 5 gotas da mesma suspensão de óleo, porém sem o conteúdo dos probióticos, por um período de 28 dias. Os produtos terão a mesma aparência, cor, gosto e tipo de embalagem. Os cuidadores serão instruídos a ofertarem o suplemento uma vez ao dia pela manhã. Introdução:

A cólica do lactente, principalmente a que engloba as primeiras semanas de vida, é motivo de preocupação dos pais, sendo responsável por 10 a 20% das consultas em pediatria no período entre duas semanas a três meses de vida (BENNINGA et al., 2016). Estima-se que 17 a 25% dos lactentes irão apresentar cólicas nas primeiras seis semanas de vida, sendo a duração do choro inversamente relacionada aos dias de vida após o nascimento (WOLKE; BILGIN; SAMARA, 2017). A cólica do lactente é caracterizada por irritabilidade, choro inconsolável, acompanhados de flexão das pernas, rubor facial e prensa abdominal com início por volta da 2ª semana de vida com duração aproximada de 3 meses (SAVINO et al., 2015).

O choro é usualmente utilizado como um indício e um sinal de desconforto da criança, podendo ser atribuído às cólicas e utilizado como um de seus critérios de diagnóstico. Apesar de se tratar de um evento comum em recém-nascidos e lactentes, não existe um critério de diagnóstico único para a definição do termo cólica (GARCÍA MARQUÉS et al., 2017). O critério de Wessel, conhecido como a regra dos “três”, normalmente utilizado para a caracterização e diagnóstico das cólicas, especifica que os episódios de choro devem durar ao menos três horas por dia, ocorrer ao menos três dias por semana e persistir por pelo menos três semanas. Neste critério é importante excluir outros vieses que poderiam levar aos episódios de choro, se certificando que a criança esteja bem alimentada e saudável (WESSEL et al., 1954). Apesar do choro causado por cólicas tender a apresentar resolução espontânea a partir dos quatro meses de vida, este evento representa uma causa de grande estresse para os pais, e está associado a depressão e a ansiedade materna (BARR et al., 2014), interrupção precoce do aleitamento materno (AKTAS; KÜÇÜK ALEMDAR, 2018) e shaken baby syndrome (síndrome do bebe sacudido), que representa um sinal de abuso contra a criança, podendo gerar riscos potenciais de sequelas neurológicas e mortalidade nos primeiros meses de vida (GELFAND, 2016). Atualmente não existe consenso quanto ao tipo de tratamento a ser instituído durante as crises de cólicas nos primeiros meses da vida. Alternativas como alterações na dieta da mãe (HILL et al., 2005; IACOVOU et al., 2018), substituição do leite materno por fórmulas hipoalergênicas (VANDENPLAS et al., 2013), massagens (HUHTALA et al., 2000) e medicações (WEISSBLUTH; CHRISTOFFEL; DAVIS, 1984) configuram tentativas de controle ou alívio

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

dos sintomas. Uma alternativa recente que tem atraído atenção no meio científico é a utilização do probióticos. Sua utilização, demonstrou, em ensaios clínicos, redução dos sintomas sem eventos adversos relacionados (CHAU et al., 2015a; INDRIIO et al., 2014; KIANIFAR et al., 2014; MARTINELLI et al., 2017; SAVINO et al., 2010; SZAJEWSKA; GYRCZUK; HORVATH, 2013), sendo o *Lactobacillus acidophilus* um potencial tratamento devido sua ação de controle da dor visceral (RINGEL-KULKA et al., 2011, 2014; ROUSSEAU et al., 2007). Apesar de resultados promissores, a evidência do uso de probióticos em lactentes, na prevenção e tratamento de cólicas, é insipiente e apresenta lacunas a serem investigadas. Dessa forma, são desejáveis estudos que determinem os possíveis efeitos colaterais e que estabeleçam melhor controle de potenciais vieses, como alterações da dieta materna, uso de chás pelos lactentes e erros de diagnóstico.

Hipótese:

A suplementação com o probiótico *Lactobacillus acidophilus* NCFM nas primeiras semanas de vida pode levar à redução do tempo da cólica do lactente, reduzindo o tempo de choro, a inflamação intestinal e alterando a flora intestinal dos lactentes.

Metodologia Proposta:

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO: Para triagem inicial os responsáveis deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Os lactentes que obedecerem aos critérios de inclusão e exclusão serão convidados a participarem do estudo, sendo encaminhadas para a primeira etapa. O estudo terá a duração de 28 dias (4 semanas), sendo dividido em três encontros após a randomização: * Etapa 1: No primeiro encontro serão coletados dados das características do lactente e da mãe, aplicação do questionário de Wessel, coleta de amostras de fezes para avaliação da microbiota fecal e perfil inflamatório fecal e antropometria da criança. Serão entregues o probiótico, o placebo e o diário de registro dos pais de acordo com a randomização, e as orientações da pesquisa; * Etapa 2: A segunda etapa acontecerá via ligação telefônica após 7, 14 e 21 dias de suplementação com aplicação do questionário de Wessel e de questionário de sintomas da criança; * Etapa 3: A terceira etapa acontecerá presencialmente com coleta dos dados das características da mãe e do lactente, aplicação do questionário de Wessel, coleta de amostras de fezes e antropometria da criança. Na etapa 1, os responsáveis receberão a quantidade de frascos contendo o volume referente aos 28 dias de suplementação juntamente com um calendário para a marcação dos dias em que os probióticos foram administrados, assim como para assinalar quantidade de horas de choro por dia, características da fezes e humor da criança. Ao final do estudo o calendário deverá ser devolvido à equipe pesquisadora, assim como os frascos

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

remanescentes. **RANDOMIZAÇÃO DOS GRUPOS:** Os participantes serão aleatoriamente alocados por um programa estatístico (randomization.com), na proporção de 1:1. A cada participante será atribuído um código em sua randomização, que será sua identificação durante o estudo. Pesquisadores, responsáveis e equipe assistente (pediatras e outros profissionais ligados ao cuidado da criança) não terão acesso aos dados da alocação. Para garantir o cegamento, os frascos serão embalados e rotulados por pessoa não ligada à equipe da pesquisa, sendo identificados e entregues aos seus respectivos participantes segundo sua identificação numérica obtida no alocamento entre grupo tratamento e grupo placebo. O código será revelado aos pesquisadores uma vez que a análise dos dados tiver sido finalizada. Serão enviadas mensagens e realizadas ligações semanais para as famílias para verificar adesão ao tratamento e retirar possíveis dúvidas. **CARACTERÍSTICAS DO PROBIÓTICO E PLACEBO:** O probiótico utilizado será o *L. acidophilus* NCFM, fornecido pela CIFARMA LTDA. Será adquirido sob forma de pó liofilizado e manipulado em suspensão de óleo de girassol, triglicerídeo de cadeia média, dióxido de silício e antiúmectante, contendo 1×10^9 UFC/ 5 gotas, sendo sua estabilidade devidamente garantida em ambiente fresco e sem umidade. **ASPECTOS ÉTICOS:** Todos os responsáveis pelas crianças serão orientados sobre os objetivos, procedimentos, possíveis riscos e benefícios da pesquisa. Aqueles que manifestarem concordância em participar do estudo assinarão TCLE em duas vias, em conformidade com a Resolução CNS/MS 466/2012 que regulamentam diretrizes e normas para pesquisas em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Os responsáveis serão ainda informados que poderão sair do estudo a quase desejem.

Critério de Inclusão:

Serão selecionados lactentes: *Com idade entre duas a 12 semanas completas de vida (a cólica infantil usualmente se manifesta entre 2 semanas de vida a 2-3 meses de vida);*Que apresentem choro incoercível por pelo menos 3 horas por dia e 3 dias na semana por pelo menos uma semana (segundo os critérios de Wessel);*Nascidos a termo (37 semanas completas a 41 semanas e 6 dias de idade gestacional);*Que apresentem peso igual ou superior a 2500g ao nascimento;*Que estejam em AME e sem intenção de interrupção do AME pelo responsável durante as 4 semanas seguintes ao início do estudo.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos lactentes: *Que foram expostos ao uso de antibióticos e probióticos antes do início do estudo; *Que possuam doença do refluxo gastroesofágico em uso de medicação específica (inibidor de bomba de prótons e/ou procinéticos);*Que possuam malformações de trato gastrointestinal;*Cujas mães receberam probióticos e/ou antibióticos durante a gestação ou

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 4.588.764

amamentação.

Metodologia de Análise de Dados:

Para a análise estatística será utilizado programa estatístico IBM® SPSS Statistics versão 20 (Armonk, Nova Iorque) com método de intenção para tratar. Para comparação entre médias dos valores será utilizado o teste t para variáveis contínuas com distribuição normal, e teste de U Mann-Whitney para variáveis não normais. Caso apropriado, será utilizado teste de exato de Fisher para comparação entre proporções.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito da suplementação do probiótico *Lactobacillus acidophilus* NCFM em crianças com cólica do lactente.

Objetivo Secundário:

Avaliar alterações no tempo de choro e agitação das crianças diagnosticadas com cólica nos grupos probiótico e placebo; Analisar nos lactentes alterações da microbiota intestinal decorrentes da suplementação de probiótico e placebo; Analisar o perfil inflamatório fecal dos lactentes com cólica antes e após a suplementação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Para o desenvolvimento deste estudo, foram levados em consideração os estudos realizados com probióticos em lactentes com cólica. Estudos demonstraram que o *L. acidophilus* NCFM sobrevive ao trânsito intestinal, tanto em populações saudáveis quanto enfermas e parece melhorar a resposta imune celular sistêmica, com potencial para controle de doenças inflamatórias intestinais (MOHAMADZADEH et al., 2011). Em comparação com o placebo a suplementação por 6 meses de *L. acidophilus* NCFM demonstrou redução de episódios de febre, tosse, uso de antibiótico e faltas escolares em crianças de 3 a 5 anos de idade (LEYER et al., 2009). Em lactentes o uso de probiótico contendo *L. acidophilus* se mostrou igualmente seguro e levou a redução no tempo de choro em lactentes com cólica (KIANIFAR et al., 2014), demonstrando-se viável e segura para utilização neste público. Para placebo será utilizado o mesmo excipiente, porém sem a bactéria viva. É comum durante a pesagem e medição do comprimento dos lactentes que estes apresentem-se irritados e chorosos, porém sem riscos à integridade física, visto que é um procedimento rotineiro durante as consultas pediátricas. Portanto, o risco é mínimo e somente associado a um possível

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 4.588.764

constrangimento durante a entrevista e coleta das fezes além de uma possível quebra de sigilo, que será minimizada pela identificação dos questionários e amostras por códigos e acompanhamento de todas as etapas até a finalização do estudo.

Benefícios:

A suplementação com o *Lactobacillus acidophilus* tem o potencial de reduzir o tempo de cólica do lactente, reduzindo o tempo de choro, contribuindo de forma importante para a qualidade de vida da criança e dos pais. Além do mais, a família terá acesso à avaliação nutricional da criança assim como, ao final do estudo, reuniões para orientações e retirada de dúvidas sobre o aleitamento materno e técnica de massagem para o relaxamento (Shantala), podendo ocorrer a distância devido à pandemia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de resposta ao parecer de número: 4.507.223

Vide item conclusões ou pendências e lista de inadequações

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de resposta ao parecer de número: 4.507.223

Vide item conclusões ou pendências e lista de inadequações

Recomendações:

Trata-se de resposta ao parecer de número: 4.507.223

Vide item conclusões ou pendências e lista de inadequações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As respostas às pendências enumeradas no parecer emitido por este CEP, estão adequadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este Protocolo de Pesquisa foi APROVADO na sua totalidade, de acordo com as Resoluções 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os aspectos que foram considerados para que esta decisão fosse tomada constam no parecer. A pesquisa poderá ser iniciada e toda e qualquer alteração no protocolo deverá ser comunicada ao CEP/HC/UFG, assim como relatórios semestrais e finais, notificação de eventos adversos e eventuais emendas ou modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitário

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG



Continuação do Parecer: 4.588.764

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1648497.pdf	15/02/2021 12:19:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido.pdf	15/02/2021 12:18:00	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito
Outros	RESPOSTA_A_PENDENCIA.pdf	15/02/2021 12:17:30	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_mae_corrigido.pdf	15/02/2021 12:17:11	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_bebe.pdf	15/02/2021 12:16:40	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	04/12/2020 13:46:38	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito
Declaração de concordância	Termo_de_compromisso.pdf	04/12/2020 13:45:32	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	04/12/2020 12:06:39	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_Anuencia.pdf	03/12/2020 16:02:37	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito
Declaração do Patrocinador	Patrocinador.pdf	03/12/2020 16:01:31	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/12/2020 16:00:57	Sáskia Ribeiro Vaz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 12 de Março de 2021

Assinado por:
Marcela Maria Cavalcante
(Coordenador(a))

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica

Bairro: St. Leste Universitario

CEP: 74.605-020

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3269-8338

Fax: (62)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br