

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

**MÔNICA CELES NASCIMENTO MACHADO
CAMPOS**

**APLICAÇÃO DE *LACTOBACILLUS REUTERI* COMO
COADJUVANTE NA TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA**

CAMPINAS

2024

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MÔNICA CELES NASCIMENTO MACHADO CAMPOS

**APLICAÇÃO DE *LACTOBACILLUS REUTERI* COMO
COADJUVANTE NA TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA**

Dissertação de Mestrado apresentado como exigência para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde, ao Programa de Pós-Graduação do Escola de Ciências da Vida – Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Fontana

CAMPINAS

2024

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MÔNICA CELES NASCIMENTO MACHADO CAMPOS

**APLICAÇÃO DE *LACTOBACILLUS REUTERI* COMO COADJUVANTE NA TERAPIA
PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA**

Dissertação defendida e aprovada em 13 de dezembro de. 2024 pela
Comissão Examinadora



Prof. Dr. Carlos Eduardo Fontana
Orientador(a) da Dissertação e Presidente da Comissão Examinadora
Pontifícia Universidade Católica de Campinas



Prof. Dr. Augusto Etchegaray Junior
Pontifícia Universidade Católica de Campinas



Prof. Dr. João Daniel Mendonça de Moura
Centro Universitário do Estado do Pará

C198a	<p data-bbox="384 1285 1023 1319">Nascimento Machado Campos, Mônica Celes</p> <p data-bbox="384 1346 1297 1491">APLICAÇÃO DE LACTOBACILLUS REUTERI COMO COADJUVANTE NA TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA / Mônica Celes Nascimento Machado Campos. - Campinas: PUC-Campinas, 2024.</p> <p data-bbox="443 1536 509 1570">60 il.</p> <p data-bbox="443 1592 959 1626">Orientador: Carlos Eduardo Fontana.</p> <p data-bbox="384 1648 1297 1794">Dissertação (Mestrado em Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2024.</p> <p data-bbox="443 1805 679 1839">Inclui bibliografia.</p> <p data-bbox="443 1883 1273 1917">1. Periodontia. 2. Raspagem dental. 3. Lactobacillus reuteri.</p>
-------	---

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, todo poderoso, por toda honra e toda glória

À minha família, pelo apoio a cada passo que eu dei.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Fontana, meu orientador do mestrado e símbolo da graduação obrigada pela parceria e amizade.

À Prof^a. Dra. Karina Teixeira Villalpando, pela amizade, pelo apoio e por ajudar nesta pesquisa de coração

À Prof^a. Dra. Solimar Maria Ganzarolli Splendore, por permitir o acesso as clínicas odontológicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Aos colegas da turma do Mestrado em Ciências da Saúde, que estiveram presentes ao longo dessa jornada.

Aos funcionários da recepção, laboratório e clínicas por estarem sempre disponíveis e atentos com maior carinho e presteza durante os atendimentos.

À minha amiga Gabriela Toledo Lopes, sem a qual definitivamente não teria finalizado.

À Pontifícia Universidade Católica de Campinas e à Direção da Faculdade de Odontologia, por toda a estrutura, suporte e apoio aos seus alunos. Além disso, agradeço pela confiança em meu trabalho e no incentivo à pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Campinas,

Pelos excelentes profissionais que compõe o curso e por oferecerem o melhor ensino em pesquisa.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A dedicação desta pesquisa é para minha família, minha mãe Maria do Socorro Nascimento Araújo, minha vó Maria Carmélia do Nascimento Araújo e meu pai Guilherme Machado que sempre acreditaram em mim e me apoiaram.

"Por isso não desanimamos. Embora exteriormente estejamos a desgastar-nos, interiormente estamos sendo renovados dia após dia, pois os nossos sofrimentos leves e momentâneos estão produzindo para nós uma glória eterna que pesa mais que todos eles. Assim, fixamos os olhos, não naquilo que se vê, pois o que se vê é transitório, mas o que não se vê é eterno"

Coríntios 4:16-18

RESUMO

Esse estudo teve como objetivo primário aplicar *in loco Lactobacillus reuteri* nas bolsas periodontais verificando o possível ganho dos níveis de inserção clínica e diminuição bolsas periodontais. Trata-se de um estudo clínico, randomizado, duplo-cego e boca dividida em que foram triados noventa e dois pacientes e destes selecionados doze como unidade amostral para realização do tratamento, nas Clínicas Odontológicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Estes pacientes foram randomizados e divididos em grupo teste (n=12) e controle (n=12). Por se tratar de um estudo boca dividida foi realizado teste e controle em dentes homólogos do mesmo paciente. Além do tratamento consagrado pela literatura, que é a raspagem e o alisamento radicular o paciente também foi submetido a aplicação de um preparo contendo *lactobacillus reuteri* em um dente e seu homólogo na arcada contrária recebeu o placebo. As medidas clínicas iniciais foram feitas por um avaliador cegado ao estudo bem como as medidas clínicas após quarenta e cinco dias. Tempo necessário para formação e renovação de fibras do ligamento periodontal. Além disso, o paciente não sabia em qual dente seria aplicado o lactobacilo e qual seria o dente que receberia o placebo, pois, estes foram escolhidos por sorteio. Ao observar os dados percebeu-se que nos casos controle as médias das medidas iniciais foram de 5,17mm e as medidas finais de 3,83mm, correspondendo a uma diferença de 3,83mm, ou seja, houve uma redução na profundidade de sondagem. A utilização do *Lactobacillus reuteri* aplicados *in loco* para diminuição da inflamação na bolsa periodontal e consequentemente, a diminuição da profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica pode ser utilizada como coadjuvante ao tratamento padrão ouro já estabelecido. No entanto, há necessidade de mais estudos para demonstração das vantagens da administração *in loco*

Palavras-chave: Periodontite Crônica; *Lactobacillus reuteri*; raspagem dentária

ABSTRACT

This study's primary objective was to apply *Lactobacillus reuteri* in situ to periodontal pockets, verifying the possible gain in clinical attachment levels and reduction of periodontal pockets. This is a randomized, double-blind, split-mouth clinical study in which ninety-eight two patients and of these twelve were selected as sampling units to carry out the treatment, at the Dental Clinics of the Pontifical Catholic University of Campinas. These patients were randomized and divided into a test group (n = 12) and control group (n = 12). As this was a split mouth study, test and control treatment was carried out on homologous teeth from the same patient. . In addition to the treatment recognized in the literature, which is scaling and root planing, the patient was also subjected to the application of a preparation containing *Lactobacillus reuteri* in one tooth and its counterpart in the arch received the placebo. Initial clinical measurements were taken by an evaluator blind to the study as well as clinical measurements after forty-five days. Time required for formation and renewal of periodontal ligament fibers. Furthermore, the patient did not know which tooth the *Lactobacillus* would be applied to and which tooth would receive the placebo, as these were chosen by draw. When observing the data, it was noticed that in the control cases the average initial measurements were 5.17mm and the final measurements were 3.83mm, corresponding to a difference of 3.83mm, that is, there was a reduction in the probing depth. The use of *Lactobacillus reuteri* applied in situ to reduce inflammation in the periodontal pocket and consequently, reduce probing depth and gain clinical attachment can be used as an adjunct to the already established gold standard treatment. However, there is a need for more studies to demonstrate the advantages of on-site administration

Key words:. Chronic periodontitis; *Lactobacillus reuteri*; dental scaling

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da medida clínica de sondagem inicial para determinação de presença de bolsa periodontal.....	23
Figura 2. Representação do material utilizado para deposição do lactobacilo	24
Figura 3. Organograma de preparo das substâncias de teste e controle	25
Figura 4. Similaridade de depósito entre teste e controle.....	26
Figura 5. Comparação entre as médias (desvio-padrão) das profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção para os pacientes em Campinas - SP, 2024	30
Figura 6. Comparação entre as médias (desvio-padrão) das profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção para o sexo feminino. Campinas - SP, 2024.....	30
Figura 7. Comparação entre as médias (desvio-padrão) das profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção para o sexo masculino. Campinas - SP, 2024	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição da frequência dos pacientes de acordo com as profundidades de sondagem inicial e após 45 dias da intervenção, de forma geral, e divididos por sexo. Campinas - SP, 2024..... 2 5

Tabela 2. Comparação entre as médias (desvio-padrão) das profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção para os pacientes de forma geral, e divididos por sexo. Campinas - SP, 2024 29

Tabela 3. Comparação entre as médias (desvios-padrões) das profundidades de sondagem obtidas para os grupos controle e experimental antes e após 45 dias da intervenção. Campinas-SP, 202429.

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

TNPC: Terapia periodontal não-cirúrgica

IL- Interleucinas

TNF-ALFA: Fator de encrose tumoral alfa

MMPs : Metaloproteinases

IFN: Interferon gama

PUC-CAMPINAS: Pontificia Universidade Católica de Campinas

TCLE: Termo de Consetimento Livre e Esclarecido

CAAE: Certificado de Apresentao de Apreciao tica

ReBEC: Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

TPS: Terapia Periodontal de Suporte

TAP: Terapia ativa periodontal

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	PROPOSIÇÃO	18
3.	METODOLOGIA	19
3.1.	Preceitos Éticos	19
3.2.	Desenho do Estudo	19
3.3.	Configuração do Estudo	19
3.4.	Crítérios de Inclusão e Exclusão.....	20
3.5.	Crítérios de Exclusão	20
3.6.	Cálculo amostral	20
3.7.	Cegamento do Examinador.....	21
3.8.	Cegamento do Paciente.....	21
3.9.	Randomização do Estudo.....	22
3.10.	Preparo e administração do probiótico.....	22
3.11.	Grupos experimentais.....	23
3.12.	Fluxograma.....	25
3.13.	Método de Análise dos dados.....	26
4.	RESULTADOS	26
5.2.	Resultados obtidos.	26
5.	DISCUSSÃO	30
6.	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35
	ANEXOS	38

1. INTRODUÇÃO

Na mais nova Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares publicada em 2018 pela Academia Americana de Periodontia e pela Federação Europeia de Periodontia encontra-se a definição de Periodontite como “doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental” (Steffens e Marcantonio, 2018).

Clinicamente, caracteriza-se por perda da de inserção detectada em dois ou mais sítios interproximais não adjacentes; ou perda de inserção de 3 mm ou mais na vestibular ou lingual/palatina em pelo menos 2 dentes, sem que seja por causa de: 1) recessão gengival de origem traumática; 2) cárie dental estendendo até a área cervical do dente; 3) presença da perda de inserção na face distal de um segundo molar e associado ao mau posicionamento ou à extração de terceiro molar; 4) lesão endoperiodontal drenando por meio do periodonto marginal; ou 5) ocorrência de fratura radicular vertical (Steffens e Marcantonio, 2018).

A extensão, severidade e média de progressão da periodontite pode variar consideravelmente de paciente para paciente (Cobb, 2017). Conseqüentemente, baseado na perda de inserção clínica e no nível de progressão da doença, divide-se a periodontite em leve, moderada e severa (Armitage, 1999).

A nova Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Periimplantares de 2018 (Caton et al.,2018), também considera esses fatores e divide a Periodontite de acordo com seu ESTÁGIO e seu GRAU. O estágio varia de Ia IV e o grau em A, B e C.

Os estágios estão relacionados com a severidade da doença, ou seja, são definidos, primariamente, pela perda clínica de inserção e, na sua ausência pela perda óssea radiográfica. Na presença de fatores de complexidade, como as lesões de furca ou mobilidades avançadas, sobe-se o estágio para pior.

O grau reflete as evidências de progressão da doença e seus efeitos na saúde sistêmica: Grau A- progressão lenta; Grau B- progressão moderada e Grau C- progressão rápida. Inicialmente, todo paciente com periodontite deve ser considerado como grau B e, assim, modificar esse grau (para A ou C).

Após a determinação da graduação da periodontite pela evidência de progressão, o grau pode ainda ser modificado pela presença de fatores de risco (tabagismo e diabetes mellitus).

O diagnóstico da periodontite tem implicações importantes relacionadas ao tratamento, prognóstico a longo prazo, e até, a um encaminhamento especial. Pacientes com periodontite em estágio e grau mais avançado, em geral, exigem terapia mais avançada, ou seja, além da terapia de raspagem e alisamento radicular. Essa terapia pode incluir quimioterápicos, cirurgia periodontal regenerativa ou ressectiva, colocação de implantes dentários e terapia de manutenção mais frequente para reduzir, reverter e/ou controlar o processo da doença (Geurs, et al., 2015).

A raspagem e o alisamento radicular são mecanismos eficazes no tratamento da doença periodontal, entretanto, em alguns casos parece não ser capaz de devolver ou manter a saúde periodontal. Isso pode ser explicado pela persistência ou recolonização de microrganismos (Drisko, 1998). Outros fatores também podem explicar essas limitações da terapia periodontal não-cirúrgica (TPNC), como por exemplo, a anatomia dental complexa, ou seja, dentes com envolvimento das bifurcações, e ainda, as limitações mecânicas relacionadas ao tamanho dos instrumentos utilizados para raspagem e alisamento radicular (Umeda et al., 2004).

A disbiose e a inflamação podem atuar de forma mais hostil em pessoas que apresentam a resposta imune mais evidente. A resposta inflamatória é uma consequência da produção exagerada de mediadores inflamatórios, sendo eles: Interleucinas (IL) – IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8; Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF alfa) e Metaloproteinases (MMPs), ou pela redução daqueles de caráter anti-inflamatório, como IL-Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β) e inibidores de MMP. (SELL et al., 2017).

Além disso, é possível dizer que o sistema imune apresenta resposta de defesas inatas e adaptativas ao induzir a produção de mediadores pró-inflamatórias. No que diz respeito a doença periodontal ocasionada pela disbiose do biofilme bucal esses mediadores pró-inflamatórios são produzidos através do epitélio juncional e do sulco gengival, aumentando a permeabilidade dos capilares gengivais, desencadeando por sua vez a expressão de moléculas de adesão que vão aumentar

a quimiotaxia de neutrófilos polimorfonucleares (NICU; LOOS, 2016; SILVA et al., 2015). Corroborando com Sell, et al. 2017, HOKARI et al., 2018; DA COSTA, et al., 2015, afirmam que dentre os mediadores, merecem destaque: IL-1 β , interferon gama (IFN γ), fator de necrose tumoral alpha (TNF- α), fator ativador. ativador de macrófagos, metaloproteinasas de matriz (MMP), além de quimiocinas como CXCL- 1, CXCL-8, CCL-5.

Já para Cardoso et al., 2018 e Garlet 2010 enquanto as citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 α , IL-1 β , TNF- α e IL-6 contribuem para a inflamação aguda, a inflamação crônica e a lesão tecidual, um segundo grupo com efeito anti-inflamatório é formado por citocinas como IL-10 e IL-4. No que diz respeito a atividade osteoclástica a IL-6 e o TNF- α apresentam perspectivas positivas quando relacionadas a osteoclastogênese.

Nesse sentido, percebe-se que os eventos pró-inflamatórios juntamente com a resposta imune do hospedeiro ajudam a perpetuar a cronicidade da inflamação no periodonto, conseqüentemente, acarretando lesões e até mesmo a reabsorção e perda óssea (CARDOSO; REIS; MANZANARES-CÉSPEDES, 2018).

Diante dessa situação, buscando novas formas coadjuvantes de tratamento para doenças periodontais o interesse em terapias alternativas têm cada vez mais despertado interesse no uso de probióticos, já que são microrganismos vivos que quando ingeridos corretamente propõem benefícios à saúde, pois, podem ajudar no combate a infecções. (NADEKERNY et al.,2015).

Nesse sentido, o termo “probiótico” foi introduzido pela primeira vez em 1965 por Lilly e Stillwell e em 1989, Roy Fuller destacou que, para ser considerado probiótico, o microrganismo devia estar presente em estado viável, e introduziu a ideia de ter um efeito benéfico para o hospedeiro. No campo da ciência periodontal, os probióticos têm sido associados a mudanças no padrão de resposta inflamatória, atenuando-a e favorecendo a cicatrização dos tecidos periodontais. Somado a isto, as cepas probióticas parecem competir com agentes patológicos por sítios de adesão e nutrientes como também, têm sido exploradas sua capacidade de produção de moléculas potencialmente antimicrobianas como o ácido láctico e a reuterina. Estas propriedades coadunam com aparentes melhorias no curso das

doenças periodontais, como a diminuição na profundidade de bolsas e ganho clínico de inserção.

Dependendo da cepa e da formulação do produto ocorre também a variação da dose suficiente de bactérias para que elas exerçam seu efeito benéfico. Nesse sentido, para que ocorra um efeito benéfico a partir dos probióticos a legislação brasileira junto com ministério de saúde do Canadá e Itália, indicam uma ingestão de 10^9 /dia (HU; ZHONG; DAI, 2021; SILVA et al., 2022).

Para que um microrganismo seja considerado probiótico, ele deve atender a alguns requisitos, obtidos a partir de testes *in vitro* que avaliam a funcionalidade e a segurança desses produtos (MARTINEZ; BEDANI; SAAD, 2015). De acordo Martinez e colaboradores (2015) essas substâncias devem ser:

- Isoladas no trato gastrointestinal de seres humanos;
- Reconhecidas como seguras para consumo humano, por meio de evidências científicas ou experimentos baseados na história de consumo por um número significativo de indivíduos;
- Passíveis de fabricação em larga escala, com microrganismos viáveis e ativos nos veículos que são incorporados;
- Resistentes aos sucos gástricos e intestinais;
- Capazes de aderir a células intestinais humana e mucinas intestinais;
- Capazes de produzir substâncias antimicrobianas contra patógenos intestinais para restaurar a composição da microbiota saudável;
- Seguros e eficazes, com comprovação dessas propriedades por estudos clínicos aleatorizados e placebo controlados.

Substituir agentes patogênicos maléficos ao organismo por agentes não patogênicos faz parte dos objetivos da terapia probiótica (GATEJ, 2017; HIRASAWA; KURITA-OCHIAI, 2020; MARTINEZ; BEDANI; SAAD, 2015). Dada a utilização dos agentes probióticos na cavidade oral, há a necessidade desses microrganismos apresentarem uma atividade contrária aos agentes patógenos maléficos da cavidade oral, sendo imprescindível alta capacidade de colonização dos tecidos bucais,

resistência às condições da cavidade bucal além de vencer os mecanismos de defesa do hospedeiro (MARTIN-CABEZAS et al., 2016).

Assim, depois de todos estes conceitos deu-se a utilização dos probióticos para auxiliar no tratamento da periodontite com intuito de diminuir os efeitos microbiológicos de agregação bacteriana de patógenos maléficos ao organismo e, conseqüentemente diminuir a colonização do biofilme bem como produzir antibacterianos que conseqüentemente diminuirão a formação de bactérias patogênicas que destroem o periodonto. Além disso, ocorrerá uma modulação da resposta inflamatória que aumentará a barreira protetora da mucosa contra os patógenos maléficos (HU; ZHONG; DAI, 2021 ; GATEJ, 2017).

De fato, a utilização da terapia probiótica local para tratamento coadjuvante em terapia periodontal é pouco relatada, tendo assim grande importância. Assim, se torna uma área da ciência que precisa ser mais explorada bem como entender os efeitos moderadores da resposta inflamatória na bolsa periodontal, já que nesta modalidade de aplicação não existem muitos relatos de pesquisa. Como se trata de uma aplicação local de micro-organismos que visam atenuar a resposta inflamatória e favorecer a cicatrização os efeitos secundários no organismo, mesmo que diminutos seriam benéficos. De qualquer forma, cabe aqui ressaltar que a aplicação *in loco* dos lactobacilos sem nenhum veículo de ação associado foi pouco relatada, gerando a necessidade de mais pesquisas associadas.

2. PROPOSIÇÃO

Esse estudo teve como objetivo primário aplicar *in loco* *Lactobacillus reuteri* nas bolsas periodontais verificando o possível ganho dos níveis de inserção clínica e diminuição bolsas periodontais.

E como objetivo secundário, avaliar o tempo de alteração dos parâmetros clínicos, caso o protocolo fosse efetivo.

A hipótese nula do trabalho seria que o tratamento convencional e a utilização do respectivo *Lactobacillus reuteri* apresentariam resultados semelhantes quanto ao ganho de inserção.

3. METODOLOGIA

3.1 Preceitos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) sob o registro de número de parecer 6.526.514, CAAE: 74958523.3.0000.5481 (Anexo A) e pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC (sob o registro RBR-55bxn5w) (Anexo B).

Foi desenvolvido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo C) para a confirmação da participação de todos os participantes incluídos neste estudo. A não assinatura do TCLE implicou na exclusão do participante na pesquisa.

O TCLE foi desenvolvido com a finalidade da ciência do paciente na participação no estudo proposto, bem como as intervenções a serem realizadas e seus respectivos riscos. A decisão da participação ou não na pesquisa foi única e exclusiva responsabilidade do paciente.

3.2. Desenho do estudo

Este é um estudo clínico randomizado, duplo cego para avaliação da aplicação *in loco* de *Lactobacillus reuteri* dentro de bolsas periodontais seguindo classificação periodontal pré estabelecida. O estudo possui dois braços paralelos (teste e controle).

3.3. Configuração do estudo

Este estudo foi realizado nas Clínicas Odontológicas da PUC-Campinas com pacientes voluntários que tiveram conhecimento do estudo por meio de ~~chamada~~ *prévia* realizada pelo próprio sistema de cadastramento da faculdade de odontologia. Já se tratavam de pacientes previamente cadastrados pelo sistema de agendamento da Recepção das clínicas odontológicas da PUC-Campinas. As medidas clínicas de sondagem foram feitas seguindo instrumento já validado e utilizado pela faculdade de odontologia (Anexo D).

3.4. Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes incluídos no estudo preenchiam os seguintes critérios:

- ✓ Pacientes com idade acima de 18 anos;
- ✓ Perda de Inserção de 5 mm ou mais (Estágio III da Nova Classificação de Doenças Periodontais) - interproximais não adjacentes de hemi arcadas anteriores inferiores
- ✓ Não fumantes
- ✓ Não gestantes
- ✓ Não lactantes
- ✓ Pacientes que aceitaram fazer parte da pesquisa com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Participantes candidados que apresentassem características contrárias às pre-determinadas seriam automaticamente excluídos da pesquisa.

3.5. Cálculo Amostral

A amostra do presente estudo foi calculada com base nos efeitos observados no estudo de Vivekananda, Vandana e Bhat, 2010. A partir desse estudo, observou-se um tamanho de efeito da diferença entre os grupos de 0,84 (d de Cohen) (Cohen, 2013). Adotando-se um erro tipo I de 5% (nível de confiança do estudo de 95%), um erro tipo II de 20% (poder do estudo de 80%), o tamanho de efeito observado no estudo supracitado e, considerando-se as análises bilaterais (*two-sided*), calculou-se serem necessárias pelo menos 23 unidades amostrais em cada um dos grupos do estudo, sendo os grupos experimental e controle, portanto, a amostra mínima total calculada foi de 46 unidades de elementos dentários a serem calculados. Os cálculos foram feitos no *software* estatístico G*Power (versão 3.1.9.4, Heinrich-Heine, Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany).

3.7. Cegamento do examinador

Um examinador cegado ao estudo realizou as medidas clínicas de sondagem no início do estudo e na reavaliação de 45 dias.

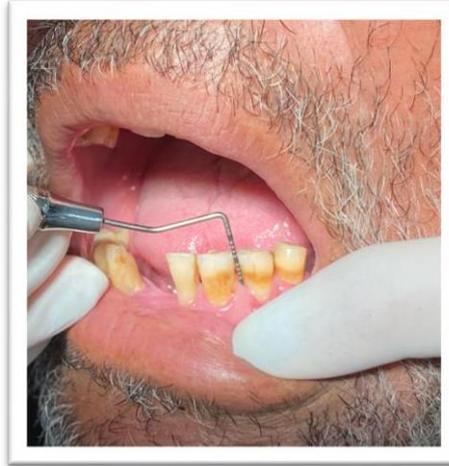


Figura 1. Representação da medida clínica de sondagem inicial para determinação de presença de bolsa periodontal – foto de autoria própria

3.8 Cegamento do paciente

O paciente recebeu todas as informações sobre o que foi feito na pesquisa e que em um elemento dental receberia tratamento teste e o outro elemento dental seria feita a simulação.

De qualquer maneira, o paciente foi submetido ao tratamento convencional que é a raspagem e alisamento radicular nos dois dentes. Porém, no grupo teste não ocorreu a deposição do coadjuvante. Isso significa que os dois dentes receberam tratamento convencional que traz uma melhora periodontal satisfatória.

3.9. Randomização do estudo

O sorteio dos dentes teste e controle ocorreu imediatamente após a raspagem e alisamento dos elementos dentais.

Conseqüentemente, o sorteio se deu da seguinte maneira: o número dos elementos dentais teste e controle foram escritos em papel e colocados em uma urna, sem que o paciente e o aplicador soubessem qual papel correspondia a qual número. Logo em seguida, uma terceira pessoa era selecionada para que retirasse um número aleatório de dentro da urna e este número seria então o correspondente ao que receberia a aplicação dos lactobacilos.

3.10. Preparo e administração do probiótico

Neste estudo foi utilizado *L. Reuteri* em cápsulas adquiridos da Medicinal Farmácia de Manipulação. Esta cápsula foi aberta com auxílio de instrumental estéril e depositada na base da bolsa periodontal, de acordo com os critérios de inclusão.



Figura 2 – Representação do material utilizado para deposição do lactobacilo

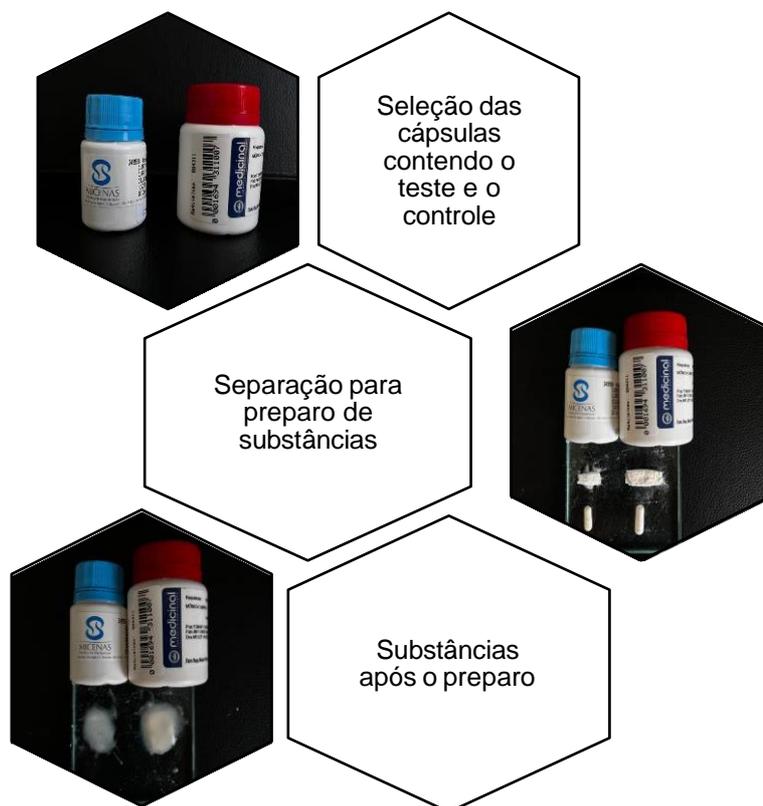


Figura 3 – Organograma de preparo das substâncias de teste e controle

3.11. Grupos experimentais

Respeitando os critérios de inclusão e exclusão, os elementos que foram considerados neste estudo consistiram em dentes presentes na boca, respeitando hemiarquadas inferiores sendo caninos e pré-molares os dentes escolhidos para que dessa forma sejam comparados dentes homólogos de um mesmo participante, sendo que, o elemento dental de um quadrante recebeu o depósito do *Lactobacillus reuteri* e seu homólogo no quadrante paralelo foi feita a simulação do depósito. Nesse momento, foi importante compreender que um dos elementos dentais recebeu o lactobacilo e o outro não, e que estavam sob influência da mesma microbiota bucal. De qualquer forma, o participante recebeu a raspagem e alisamento radicular nos dois dentes. Independentemente do depósito de lactobacilos ou não.

Por se tratar de um preparo com produto e placebo a quantidade inserida nas bolsas teve que respeitar a capacidade do instrumental e a milimetragem da bolsa, ou seja, com uma espátula para realizar a inserção dos preparos foi

depositada uma quantidade suficiente para cobrir o espaço referente a área de trabalho, dependendo assim do tamanho da bolsa periodontal que estava sendo trabalhada.

Sobre a simulação e aplicação do controle, foi desenvolvida uma substância com características físicas similares a prepação do lactobacilo, porém, inerte no que diz respeito a sua ação no sítio de inserção. Esta substância foi baseada nos componentes do Soro Fisiológico 0,9%, sem a glicose evidentemente, desta forma respeitando as devidas proporções a substância teste foi composta por cloreto de sódio, cloreto de potássio e celulose microcristalina (estabilizador).

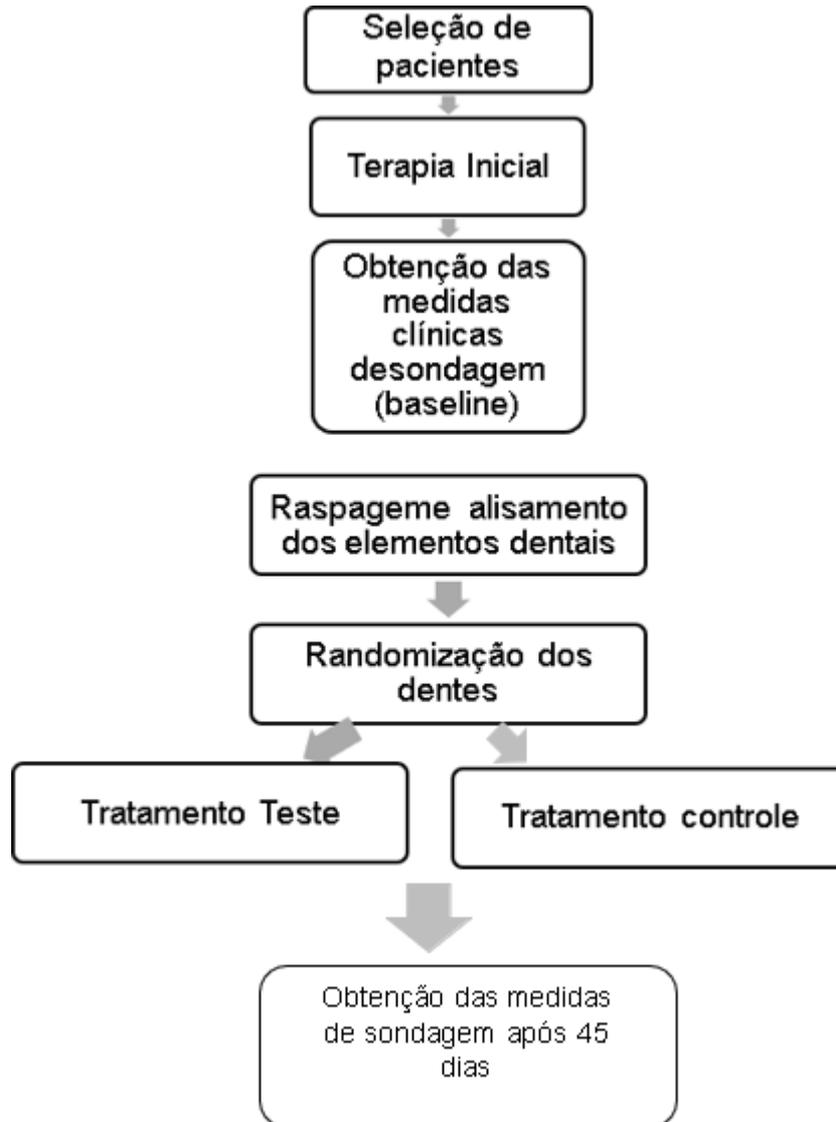
Já a raspagem e alisamento radicular ocorreram da seguinte maneira: primeiro ocorreu a adequação do meio com raspagem supragengival realizada com ultrassom e as curetas específicas para aquela região, depois o paciente era anestesiado e ocorria a raspagem subgengival somente com curetas.

Assim reavaliação aconteceu por volta de 45 dias após completado o tratamento inicial. Esse tempo permite uma correta cicatrização dos tecidos moles periodontais. Entretanto, é muito difícil generalizar todos os casos e muitas respostas teciduais só vão se completar após, pelo menos, 90 dias (Avila-Ortiz, Gustavo; De Buitrago, Juan G.; Reddy, Michael S. (2015).



Figura 4 – Similaridade de depósito entre teste e controle

3.12 FLUXOGRAMA



Fonte: autoria própria

3.12. Método de análise de dados

Os dados obtidos a partir dos experimentos foram analisados no *software* estatístico IBM SPSS (versão 26.0, IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Os dados foram analisados pelo teste t de Student pareado e teste t de Student para amostras independentes, após o processo de reamostragem por *bootstrapping*, com geração aleatória de 1000 novas amostras a partir da original, para correção de desvios de normalidade amostrais. Para todos os testes adotou-se um nível de significância de 5%.

4. RESULTADOS OBTIDOS

Os participantes tiveram média de idade de 54,67 ($\pm 11,70$) anos, com mínimo de 25 e máximo de 70 anos.

A partir da tabela 1 é possível observar que profundidades de sondagem maiores foram verificadas em maiores frequências no tempo inicial, tanto para a amostra geral, quanto dividida por sexo. Após 45 dias da intervenção, a profundidade de sondagem passa a ter maiores médias concentradas nos menores valores, tanto para a amostra geral, quanto dividida por sexo.

Tabela 1. Distribuição da médias dos pacientes de acordo com as profundidades de sondagem inicial e após 45 dias da intervenção, de forma geral, e divididos por sexo. Campinas - SP, 2024.

Profundidade de sondagem	Geral		Sexo			
			Feminino		Masculino	
	Inicial n (%)	Após 45 dias n (%)	Inicial n (%)	Após 45 dias n (%)	Inicial n (%)	Após 45 dias n (%)
3,00	0 (0,00%)	10 (41,7%)	-	7 (50,0%)	-	3 (30,0%)
4,00	1 (4,2%)	12 (50,0%)	-	7 (50,0%)	1 (10,0%)	5 (50,0%)

5,00	20 (83,3%)	0 (0,0%)	13 (92,9%)	-	7 (50,0%)	-
					(10,0%)	
5,00	20 (83,3%)	0 (0,0%)	13 (92,9%)	-	7 (50,0%)	-
6,00	1 (4,2%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	-	-	-
7,00	0 (0,0%)	2 (8,3%)	-	-	-	2 (10,0%)
8,00	1 (4,2%)	0 (0,0%)	-	-	1 (10,0%)	-
9,00	1 (4,2%)	0 (0,0%)	-	-	1 (10,0%)	-

Comparando-se as profundidades de sondagem, tanto para a amostra geral, quanto dividida por sexo, observa-se diferença significativa ($p < 0,05$) entre os tempos inicial e após 45 dias da intervenção, sendo em todos os casos menor após 45 dias obtidas para cada um dos sexos nos tempos antes e após a intervenção ($p > 0,05$).

Tabela 2. Comparação entre as médias (desvio-padrão) das profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção para os pacientes de forma geral, e divididos por sexo. Campinas - SP, 2024.

Profundidade de sondagem	Período do estudo		P *	ES
	Inicial	Após 45 dias		
	Média (\pm DP)	Média (\pm DP)		
Geral	5,29 (\pm 1,04) ^A	3,83 (\pm 1,09) ^B	0,001	1,36 (Muito grande)
Feminino	5,07 (\pm 0,26) A,a	3,50 (\pm 0,51) ^{B,b}	0,001	3,55 (Muito grande)
Masculino	5,60 (\pm 1,57) A,a	4,30 (\pm 1,50) ^{B,b}	0,001	0,84 (Grande)
P **	0,321	0,134		

* Teste t de Student pareado (Comparação entre os valores das colunas (inicial e após 45 dias). Letras maiúsculas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos). **

Teste t de Student (Comparação entre os valores dos sexos feminino e masculino. Letras minúsculas iguais indicam similaridade estatística entre os grupos). ES = Effect Size = d de Cohen. Nível de Significância=5%.

As figuras 5, 6 e 7 contêm a distribuição gráfica das comparações das profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção para os pacientes de forma geral, para o sexo feminino e masculino, respectivamente.

Figura 5. Comparação entre as médias (desvio-padrão) das profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção para os pacientes de forma geral. Campinas -SP, 2024.

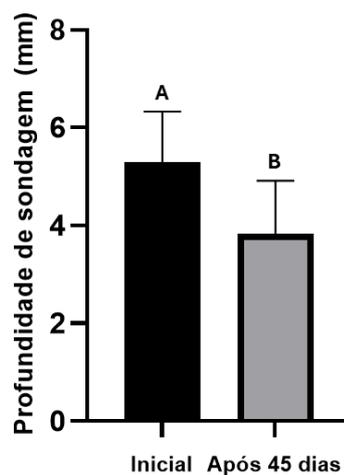


Figura 6. Comparação entre as médias (desvio-padrão) das profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção para o sexo feminino. Campinas - SP, 2024.

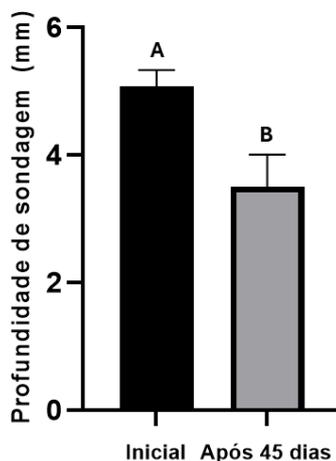
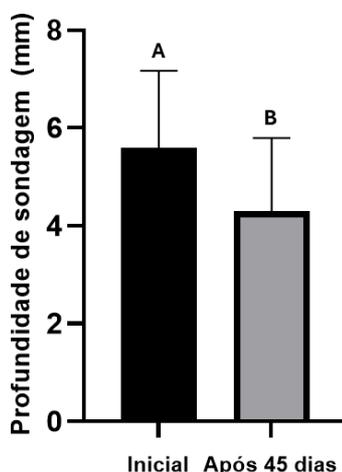


Figura 7. Comparação entre as médias (desvio-padrão) das profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção para o sexo masculino. Campinas - SP, 2024.



Ainda comparando-se profundidades de sondagem antes e após 45 dias da intervenção em cada um dos grupos (controle e experimental), observa-se que houve diferença estatisticamente significativa para ambos os grupos, com magnitude de efeito da comparação considerada grande (d de Cohen $> 0,80$).

Ao observar os dados percebeu-se que nos casos controle as médias das medidas iniciais foram de 5,17mm e as medidas finais de 3,83mm, correspondendo a uma diferença de 3,83mm, ou seja, houve uma redução na profundidade de sondagem.

Tabela 3. Comparação entre as médias (desvios-padrões) das profundidades de sondagem obtidas para os grupos controle e experimental antes e após 45 dias da intervenção. Campinas-SP, 2024.

Profundidade de sondagem	Período do estudo				P *	ES	
	de	Inicial		Após 45 dias			
		Média	(±desvio-padrão)	Média			(±desvio-padrão)
Controle		5,17 (±0,93)		3,83 (±1,11)	0,001	1,29 (Grande)	
Experimental		5,42 (±1,16)		3,83 (±1,11)	0,001	1,39 (Grande)	
P **		0,568		1,000			

* Teste t de Student pareado (Comparação entre os valores das colunas (inicial e após 45 dias). Letras maiúsculas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa entre os

grupos). ** Teste t de Student (Comparação entre os valores dos sexos feminino e masculino. Letras minúsculas iguais indicam similaridade estatística entre os grupos). ES = Effect Size = d de Cohen. Nível de Significância=5%.

Com base nos parâmetros do presente estudo, o mesmo tem poder de inferência de 95,53%.

5. DISCUSSÃO

Após avaliação dos resultados obtidos neste estudo observou-se uma correlação significativa entre a reeducação em higiene oral e a associação com uma terapia coadjuvante, neste caso a utilizada foram os lactobacilos, pode influenciar no comportamento periodontal do indivíduo. Esses resultados consistem com estudos similares que destacam a qualidade de alternativas não medicamentosas no auxílio e manejo dos tratamentos periodontais.

Além disso, identificou-se que um grupo de lactobacilo foi capaz de auxiliar na redução da inflação consequente à doença periodontal o que corrobora com o que afirma Mitic et al., 2017 já que os probióticos podem modular a resposta imune e inflamatória do hospedeiro aumentando a quantidade de imunoglobulina A e diminuindo a produção de citocinas inflamatórias.

Além dele, Ho et al., 2020; Laleman e Teughels, 2015 afirmaram que os probióticos podem afetar indiretamente os periodontopatógenos através da exclusão competitiva, competindo ativa ou passivamente pelo espaço ou nutrientes exigidos pelo patógeno para aderir e sobreviver dentro do nicho periodontal. O que vai de acordo com os achados deste estudo, pois, por meio das medidas clínicas antes e após a aplicação dos lactobacilos observou-se uma diminuição da inflamação do tecido periodontal.

Associado a estas características o *Lactobacillus reuteri* que foi o probiótico de escolha deste estudo, produz um composto antimicrobiano conhecido como reuterina que pode suprimir o crescimento de muitos patógenos, e esses micróbios probióticos também podem interferir na ligação do patógeno aos tecido do hospedeiro (Ince et al., 2015)

Além deles, para reforçar o probiótico de escolha do estudo, Agossa et al., 2022 e Baca-Castañón 2015 afirmaram que quando se trata de saúde bucal o *Lactobacillus reuteri* têm sido muito estudado por causa da sua capacidade antimicrobiana de amplo espectro em virtude da reuterina.

Perante o exposto, dada a utilidade do *Lactobacillus reuteri* Castiblanco et al., 2017 juntou duas cepas diferentes deste mesmo lactobacilo e percebeu que houve uma compatibilidade potencial com fibroblastos gengivais, e, conseqüentemente, indicando uma segurança considerável para sua utilização em ambiente oral.

Nesse estudo para controle da inflamação foram respeitados os critérios da Terapia Periodontal de Suporte (TPS) da Academia Americana de Periodontia (AAP). Nesse sentido o tratamento periodontal tem o objetivo de remover o agente causal da doença e foi nesse momento que se iniciou com terapia mecânica, química e instrução de higiene oral a qual todos os pacientes foram submetidos.

A partir daí, com a conclusão da terapia inicial, e aplicação *in loco* do preparo com os lactobacilos teve-se a diminuição dos processos inflamatórios e regressão, ou minimização, dos processos prejudiciais decorrentes da instalação da doença. Desse ponto em diante a terapia periodontal de suporte (TPS) é empregada, sendo importantíssima, no que tange à redução do risco de reinfecção e progressão da doença, além de ser um importante fator de prevenção de instalação de doenças bucais interrelacionadas (CADILHO e VOIGT, 2023).

Ainda para Cadilho e Voigt, 2023 a Terapia Periodontal de Suporte pode ser definida como um grupo de procedimentos realizados em espaços de tempo determinados, que visam ajudar de forma eficaz o paciente na manutenção da saúde periodontal. O acompanhamento assistido é indispensável quando fala-se em sucesso no tratamento das doenças periodontais, e como tal, a TPS indica uma avaliação periódica, sendo essa estabelecida após a terapia ativa inicial periodontal (TAP), que perdura por todo o período em que ainda encontra-se elementos dentários em boca, o que caracterizou o auxílio ao paciente durante todo o tratamento, eliminando possíveis focos de infecção.

Por este motivo, respeitando os critérios da Terapia Periodontal de Suporte, foi realizada uma nova medida do nível de inserção clínica, pois, havia necessidade de esperar as fases da cicatrização se completarem e aguardar os fibroblastos do ligamento periodontal se reconstituírem, mesmo sendo um tecido de rápida renovação e remodelação. E assim, um período de 45 dias após o tratamento inicial foi obedecido para que uma nova medida fosse realizada obedecendo aos critérios da Terapia de Suporte, permitindo a cicatrização dos tecidos moles periodontais (ORTIZ,G. 2015). Esse prazo pré estabelecido foi utilizado para auxiliar nas medidas clínicas de sondagem para observação do ganho de inserção ou não.

Dessa forma, por diferentes caminhos de reduzir a inflamação o Lactobacilo reuteri mostrou-se interessante na aplicação *in loco* para auxílio no tratamento da doença periodontal. Ainda mais, é importante destacar que não só o Lactobacillus

reuteri como os outros probióticos não podem ser utilizados em locais de infecção, pois, de fato a disbiose está muito acentuada, gerando a impossibilidade de competição e modulação dos probióticos no tecido gengival.

Matsubara et al. 2023 reforça que os probióticos têm efeito positivo na saúde oral. Além disso, podem competir com as bactérias envolvidas na doença gengival regular a resposta imune, a permeabilidade da parede intestinal a translocação bacteriana e produção de metabólitos reguladores.

Aliado a estas perspectivas Boyeena et al., 2019 complementa Matsubara et al., 2023 que os probióticos estão sendo usados para ajudar na recolonização de bactérias benéficas. Demonstra também os probióticos foram administrados em várias formulações como comprimidos, gomas, pastilhas e enxaguatórios bucais, dentre outros. No entanto, eles não têm sido utilizados como sistemas de distribuição local devido à sua incapacidade de serem retidos por muito tempo no local administrado, fato que confirma a hipótese nula deste estudo.

Portanto, os efeitos benéficos dos lactobacilos de uma forma geral já estão estabelecidos, porém, sob o desenho deste estudo podem ocorrer algumas limitações clínicas como presença de saliva, qualidade de realização da higiene oral deste participante, bem como pouco espaço para depósito do preparado já que os elementos do estudo, possuíam bolsas que se adequavam a condição de periodontite, poré, não eram profundas o suficiente para garantir a retenção do preparado e por esta razão teste e controle foram realizados em forma de boca dividida, e mesmo sofrendo influencia da mesma microbiota oral não se verificou diferença significativa.

6. CONCLUSÃO

A utilização do *Lactobacillus reuteri* aplicados *in loco* para diminuição da inflamação na bolsa periodontal e consequentemente, a diminuição da profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica pode ser utilizada como coadjuvante ao tratamento padrão ouro já estabelecido. No entanto, há necessidade de mais estudos para demonstração das vantagens da administração *in loco*.

REFERENCIAS

- AgossaK,DubarM,LemaireG,etal.:EffectofLactobacillusreuteri on Gingival Inflammation and Composition of the Oral Microbiota in Patients Undergoing Treatment with Fixed Orthodontic Appliances: Study Protocol of a Randomized Control Trial. *Pathogens*. 2022; 11(2).
- ARMITAGE GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **AnnPeriodontol**. 1999;4(1):1-6.
- Baca-CastañónML,DelaGarza-RamosMA,Alcázar-PizañaAG,etal.: Antimicrobial Effect of Lactobacillus reuteri on Cariogenic Bacteria Streptococcus gordonii, Streptococcus mutans, and Periodontal Diseases Actinomyces naeslundii and Tannerella forsythia. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2015; 7(1): 1–8.
- Boyeena L, Koduganti R, Panthula V, Jammula S. Comparison of efficacy of probiotics versus tetracycline fibers as adjuvants to scaling and root planing. *J Indian Soc Periodontol*. 1 de Nov de 2019;23(6):539
- Cadilho, Julio Cesar Ramos; Voigt, Danielle Dutra. Terapia Periodontal de suporte: manutenção e prevenção de novas doenças periodontais. *e-Acadêmica*, v. 4, n. 2, e0442445, 2023 (CC BY 4.0) | ISSN 2675-8539 | DOI: <http://dx.doi.org/10.52076/eacad-v4i2.445>
- Castiblanco GA, Yucel-Lindberg T, Roos S, et al.:Effect of Lactobacillus reuteri on Cell Viability and PGE2 Production in HumanGingival Fibroblasts. *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2017; 9: 278–283.
- CARDOSO, E. M, Reis, C., Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. **Postgrad Med**. 2018 Jan;130(1):98-104. doi: 10.1080/00325481.2018.1396876. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29065749
- CATON G. J, Armitage G., Berglundh T., Chapple I.L.C, Jepsen S., Kornman K.S, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. **J Clin Periodontol**. 2018;45 (Suppl 20): S1-8. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12935>. PMid:29926489.
- COBB, C.M. Lasers and the treatment of periodontitis: the essence and the noise. **Periodontology** 2000, 2017; v.75: 205–295
- COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. Academicpress, 2013.
- DA COSTA, Thiago Alvares et al. Inflammation biomarkers of advanced disease in nongingivaltissues of chronic periodontitis patients. **Mediators of inflammation**, v. 2015, 2015.
- DRISKO CH. The use of locally-delivered doxycycline in the treatment of periodontitis. Clinical results. **J Clin Periodontol**. 1998; 25: 947-952.

Ferreira, M., Dias-Pereira, A., Branco-de-Almeida, L., Martins, C. and Paiva, S., 2017. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *Journal of Periodontal Research* 52: 651-665

GATEJ, S.; GULLY, N.; GIBSON, R.; BARTOLD, P. M. Probiotics and Periodontitis. A Literature Review. *J. Int. Acad. Periodontol.*, Inglaterra, v. 19, n. 2, p. 42-50, 2017

GARLET GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a reappraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res.* 2010 Dec;89(12):1349-63. doi: 10.1177/0022034510376402. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20739705

Janakiram, C. and Dye, B.A., 2020. A public health approach for prevention of periodontal disease. *Periodontology* 2000 84: 202-214

HIRASAWA, M.; KURITA-OCHIAI, T. Probiotic Potential of Lactobacilli Isolated from Saliva of Periodontally Healthy Individuals. *Oral Health Prev Dent*, Alemanha, v. 18, n. 1, p. 563–570, 2020.

HOKARI, Takahiro et al. Effects of Antimicrobial Photodynamic Therapy and Local Administration of Minocycline on Clinical, Microbiological, and Inflammatory Markers of Periodontal Pockets: A Pilot Study. *International Journal of Dentistry*, v. 2018, 2018.

HU, D.; ZHONG, T.; DAI, Q. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to scaling and root planning in the management of periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Evid. Based Dent. Pract.*, Estados Unidos, v. 21, n. 2, p. 101547, 2021

Ince, G., Gürsoy, H., Ipçi, Ş.D., Cakar, G., Emekli-Alturfan, E. and Yilmaz, S., 2015. Clinical and biochemical evaluation of lozenges containing *Lactobacillus reuteri* as an adjunct to non surgical periodontal therapy in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* 86: 746-754

Laleman, I. and Teughels, W., 2015. Probiotics in the dental practice: a review. *Quintessence International*. *Quintessence International* 46: 255-264. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a33182>

MARTIN-CABEZAS, R.; DAVIDEAU, J. L.; TENENBAUM, H.; HUCK, O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.*, Estados Unidos, v.43, n. 6, p. 520–530, 2016.

MARTINEZ, R. C. R.; BEDANI, R.; SAAD, S. M. I. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: An update for current perspectives and future challenges. *Br. J. Nutr., Inglaterra*, v. 114, n. 12, p. 1993– 2015, 2015.

Matsubara VH, Fakhruddin KS, Ngo H, Samaranayake LP. Probiotic Bifidobacteria in Managing Periodontal Disease: A Systematic Review. *Int Dent J.* 1 de fev de 2023;73(1):11–20

Mitic, K., Kaftandzieva, A., Popovska, M., Ivanovski, K. and Mijovska, A., 2017. Probiotics and oral health. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and*

Chemical Sciences 8: 1021-1029.

Monteagudo-Mera, A., Rastall, R., Gibson, G.R., Charalampopoulos, D. and Chatzifragkou, A., 2019. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Applied Microbiology and Biotechnology* 103: 6463-6472

NADKERNY PV; et al. A comparative evaluation of the efficacy of probiotic and chlorhexidine mouthrinses on clinical inflammatory parameters of gingivitis: A randomized controlled clinical study. *J Indian Soc Periodontol* 2015.p.19:633-9.

NICU E.A, Loos BG. Polymorphonuclear neutrophils in periodontitis and their possible modulation as a therapeutic approach. *Periodontol* 2000. 2016 Jun;71(1):140-63. doi: 10.1111/prd.12113. PMID: 27045435.

ORTIZ G, et al. Periodontal Regeneration Furcation Defects: a systemic review from the AAP Regeneration Workshop. *J. Periodontology*. 2015, PMID: 25644295.

Park, H.M.; Ryu, S.; Jo, E.; Yoo, S.K.; Kim, Y.W. A Study on the Biofilm Removal Efficacy of a Bioelectric Toothbrush. *Bioengineering* 2023, 10, 1184. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101184>

SELL, A.; et al. Immunopathogenesis of Chronic Periodontitis. Chapter from the book *Periodontitis - A Useful Reference*, published in **Intech Open Science** 2017.

SILVA, Nora et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied OralScience*, v. 23, n. 3, p. 329-355, 2015.

SILVA, G. A.; MOREIRA, A. L. G.; SILVA, P. H. F.; SALVADOR, S. L.; CASARIN, R. C. U.; VICENTE, R. M.; FERREIRA, G. C.; TANUS-SANTOS, J. E.; FURLANETO, F. A. C.;

MESSORA, M. R. The use of probiotics can reduce the severity of experimental periodontitis in rats with metabolic syndrome: An immunoenzymatic and microtomographic study. *J. Periodontol*, Estados Unidos, v. 93, n. 2, p. e1–e12, 2022.

STEFFENS, Joao Paulo. ; MARCANTONIO, Rosemary Adriana Chiérici. 2018 Classification of Periodontal and Periimplantar Diseases and Conditions: a Practical Guide and Key Points. *Rev Odontol UNESP*. 2018 July-Aug.; 47(4): 189-197. 2018 - ISSN 1807-2577 EDITORIAL Doi: <https://doi.org/10.1590/1807-2577.04704>

Umeda M, Takeuchi Y, Noguchi K, Huang Y, Koshy G, Ishikawa I. Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. *Periodontol* 2000 2004; 36: 98-120.

ANEXO A

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUC-Campinas



PUC
CAMPINAS
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE CAMPINAS -
PUC/ CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aplicação de *Lactobacillus reuteri* como coadjuvante na terapia periodontal não cirúrgica

Pesquisador: Mônica Celes Nascimento Machado Campos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74958523.3.0000.5481

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC/ CAMPINAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.526.514

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO:

Na mais nova Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares publicada em 2018 pela Academia Americana de Periodontia e pela Federação Europeia de Periodontia encontra-se a definição de Periodontite como "doença inflamatória crônica multifatorial associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental". Clinicamente, caracteriza-se por perda da de inserção detectada em dois ou mais sítios interproximais não adjacentes; ou perda de inserção de 3 mm ou mais na vestibular ou lingual/palatina em pelo menos 2 dentes, sem que seja por causa de: 1) recessão gengival de origem traumática; 2) cárie dental estendendo até a área cervical do dente; 3) presença da perda de inserção na face distal de um segundo molar e associado ao mau posicionamento ou à extração de terceiro molar; 4) lesão endoperiodontal drenando por meio do periodonto marginal; ou 5) ocorrência de fratura radicular vertical. A extensão, severidade e média de progressão da periodontite pode variar consideravelmente de paciente para paciente (Cobb, 2017). Consequentemente, baseado na perda de inserção clínica e no nível de progressão da doença, divide-se a periodontite em leve, moderada e severa (Armitage, 1999). A nova Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Periimplantares de 2018 (Caton et al., 2018), também considera esses fatores e divide a Periodontite de acordo com seu ESTÁGIO e seu GRAU. O estágio varia de I a IV e o grau em A, B e C. Os estágios estão relacionados com a severidade da doença,

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, n° 1516 - Bloco D

Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3343-6777

Fax: (19)3343-6777

E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br



PUC
CAMPINAS
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE CAMPINAS -
PUC/ CAMPINAS



Continuação do Parecer: 6.526.514

ou seja, são definidos, primariamente, pela perda clínica de inserção e, na sua ausência pela perda óssea radiográfica. Na presença de fatores de complexidade, como as lesões de furca ou mobilidades avançadas, sobe-se o estágio para pior. O grau reflete as evidências de progressão da doença e seus efeitos na saúde sistêmica: Grau A- progressão lenta; Grau B- progressão moderada e Grau C- progressão rápida. Inicialmente, todo paciente com periodontite deve ser considerado como grau B e, assim, modificar esse grau (para A ou C). Após a determinação da graduação da periodontite pela evidência de progressão, o grau pode ainda ser modificado pela presença de fatores de risco (tabagismo e diabetes mellitus). O diagnóstico da periodontite tem implicações importantes relacionadas ao tratamento, prognóstico a longo prazo, e até, a um encaminhamento especial. Pacientes com periodontite em estágio e grau mais avançado, em geral, exigem terapia mais avançada, ou seja, além da terapia de raspagem e alisamento radicular. Essa terapia pode incluir quimioterápicos, cirurgia periodontal regenerativa ou ressectiva, colocação de implantes dentários e terapia de manutenção mais frequente para reduzir, reverter e/ou controlar o processo da doença (Geurs, et al., 2015). A raspagem e o alisamento radicular são mecanismos eficazes no tratamento da doença periodontal, entretanto, em alguns casos parece não ser capaz de devolver ou manter a saúde periodontal. Isso pode ser explicado pela persistência ou recolonização de microrganismos (Drisko, 1998). Outros fatores também podem explicar essas limitações da terapia periodontal não-cirúrgica (TPNC), como por exemplo, a anatomia dental complexa, ou seja, dentes com envolvimento das bifurcações, e ainda, as limitações mecânicas relacionadas ao tamanho dos instrumentos utilizados para raspagem e alisamento radicular (Umeda et al., 2004). A disbiose e a inflamação podem atuar de forma mais hostil em pessoas que apresentam a resposta imune mais evidente. A resposta inflamatória é uma consequência da produção exagerada de mediadores inflamatórios, sendo eles: Interleucinas (IL) – IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8; Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF alfa) e Metaloproteinases (MMPs), ou pela redução daqueles de caráter anti-inflamatório, como IL-Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β) e inibidores de MMP. (SELL et al., 2017). Além disso, é possível dizer que o sistema imune apresenta resposta de defesas inatas e adaptativas ao induzir a produção de mediadores pró-inflamatórias. No que diz respeito a doença periodontal ocasionada pela disbiose do biofilme bucal esses mediadores pró-inflamatórios são produzidos através do epitélio juncional e do sulco gengival, aumentando a permeabilidade dos capilares gengivais, desencadeando por sua vez a expressão de moléculas de adesão que vão aumentar a quimiotaxia de neutrófilos polimorfonucleares (NICU; LOOS, 2016; SILVA et al., 2015). Corroborando com Sell, et al. 2017, HOKARI et al., 2018; DA COSTA, et al., 2015, afirmam que dentre os mediadores, merecem

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, n° 1516 - Bloco D
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



PUC
CAMPINAS
PONTIFÍCA UNIVERSIDADE CATÓLICA

PONTIFÍCA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE CAMPINAS -
PUC/ CAMPINAS



Continuação do Parecer: 6.526.514

destaque: IL-1, interferon gama (IFN), fator de necrose tumoral alpha (TNF-), fator ativador. ativador de macrófagos, metaloproteinases de matriz (MMP), além de quimiocinas como CXCL-1, CXCL-8, CCL-5. Já para Cardoso; Reis; Manzanares-Céspedes, 2018; Garlet, 2010, enquanto as citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-1, TNF- e IL-6 contribuem para a inflamação aguda, a inflamação crônica e a lesão tecidual, um segundo grupo com efeito anti-inflamatório é formado por citocinas como IL-10 e IL-4. No que diz respeito a atividade osteoclastica a IL-6 e o TNF- apresentam perspectivas positivas quando relacionadas a osteoclastogênese. Nesse sentido, percebe-se que os eventos pró-inflamatórios juntamente com a resposta imune do hospedeiro ajudam a perpetuar a cronicidade da inflamação no periodonto, conseqüentemente, acarretando lesões e até mesmo a reabsorção e perda óssea (CARDOSO; REIS; MANZANARES CÉPEDES, 2018). Diante dessa situação, buscando novas formas coadjuvantes de tratamento para doenças periodontais o interesse em terapias alternativas têm cada vez mais despertado interesse no uso de probióticos, já que são microrganismos vivos que quando ingeridos corretamente propõem benefícios à saúde, pois, podem ajudar no combate a infecções. (NADEKERNY et al., 2015). Nesse sentido, o termo "probiótico" foi introduzido pela primeira vez em 1965 por Lilly e Stillwell e em 1989, Roy Fuller destacou que, para ser considerado probiótico, o microrganismo devia estar presente em estado viável, e introduziu a ideia de ter um efeito benéfico para o hospedeiro. No campo da ciência periodontal, os probióticos têm sido associados a mudanças no padrão de resposta inflamatória, atenuando-a e favorecendo a cicatrização dos tecidos periodontais. Somado a isto, as cepas probióticas parecem competir com agentes patológicos por sítios de adesão e nutrientes como também, têm sido exploradas sua capacidade de produção de moléculas potencialmente antimicrobianas como o ácido láctico e a reuterina. Estas propriedades coadunam com aparentes melhorias no curso das doenças periodontais, como a diminuição na profundidade de bolsas e ganho clínico de inserção. Dependendo da cepa e da formulação do produto ocorre também a variação da dose suficiente de bactérias para que elas exerçam seu efeito benéfico. Nesse sentido, para que ocorra um efeito benéfico a partir dos probióticos a legislação brasileira junto com ministério de saúde do Canadá e Itália devem ter uma apresentação de 109/dia (HU; ZHONG; DAI, 2021; SILVA et al., 2022). Para que um microrganismo seja considerado probiótico, ele deve atender a alguns requisitos, obtidos a partir de testes in vitro que avaliam a funcionalidade e a segurança desses produtos (MARTINEZ; BEDANI; SAAD, 2015). De acordo Martinez e colaboradores (2015) essas substâncias devem ser: • Isoladas no trato gastrointestinal de seres humanos; • Reconhecidas como seguras para consumo humano, por meio de evidências científicas ou experimentos baseados na história de consumo por um número significativo de

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbin, n° 1516 - Bloco D
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



indivíduos; • Passíveis de fabricação em larga escala, com microrganismos viáveis e ativos nos veículos que são incorporados; • Resistentes aos sucos gástricos e intestinais; • Capazes de aderir a células intestinais humana e mucinas intestinais; • Capazes de produzir substâncias antimicrobianas contra patógenos intestinais para restaurar a composição da microbiota saudável; • Seguros e eficazes, com comprovação dessas propriedades por estudos clínicos aleatorizados e placebo controlados. Substituir agentes patogênicos maléficos ao organismo por agentes não patogênicos faz parte dos objetivos da terapia probiótica (GATEJ, 2017; HIRASAWA; KURITA-OCHIAI, 2020; MARTINEZ; BEDANI; SAAD, 2015). Dada a utilização dos agentes probióticos na cavidade oral, há a necessidade desses microrganismos apresentarem uma atividade contrária aos agentes patógenos maléficos da cavidade oral, sendo imprescindível alta capacidade de colonização dos tecidos bucais, resistência às condições da cavidade bucal além de vencer os mecanismos de defesa do hospedeiro (MARTIN-CABEZAS et al., 2016). Assim, depois de todos estes conceitos deu-se a utilização dos probióticos para auxiliar no tratamento da periodontite com intuito de diminuir os efeitos microbiológicos de agregação bacteriana de patógenos maléficos ao organismo e, conseqüentemente diminuir a colonização do biofilme bem como produzir antibacterianos que conseqüentemente diminuirão a formação de bactérias patogênicas que destroem o periodonto. Além disso, ocorrerá uma modulação da resposta inflamatória que aumentará a barreira protetora da mucosa contra os patógenos maléficos (HU; ZHONG; DAI, 2021 ; GATEJ, 2017). De fato, a utilização da terapia probiótica local para tratamento coadjuvante em terapia periodontal é pouco relatada, tendo assim grande importância. Como se trata de uma aplicação local de micro-organismos que visam atenuar a resposta inflamatória e favorecer a cicatrização os efeitos secundários no organismo, mesmo que diminutos seriam benéficos, partindo do princípio para o uso destes microrganismos

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Pacientes com idade acima de 18 anos; Perda de Inserção de 5 mm ou mais (Estágio III da Nova Classificação de Doenças Periodontais) - interproximais não adjacentes de hemi arcadas anteriores inferiores Não fumantes Não gestantes Não lactantes Pacientes que aceitaram fazer parte da pesquisa com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Pacientes com idade acima de 18 anos; Perda de Inserção de 5 mm ou mais (Estágio III da Nova Classificação de Doenças Periodontais) - interproximais não adjacentes de hemi arcadas anteriores

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, n° 1516 - Bloco D
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 6.526.514

inferiores Não fumantes Não gestantes Não lactantes Pacientes que aceitaram fazer parte da pesquisa com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

O presente estudo tem por objetivo primário aplicar in loco lactobacilos nas bolsas periodontais verificando o possível ganho dos níveis de inserção clínica e diminuição bolsas periodontais

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

E como objetivo secundário, avaliar o tempo de alteração dos parâmetros clínicos, caso o protocolo seja efetivo

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

No presente estudo, será utilizado uma formulação de *Lactobacillus reuteri* já avaliada e permitida a comercialização pela Anvisa. Os pacientes que aceitarem participar do estudo precisam apresentar diagnóstico de periodontite que se encaixa na nova classificação e os materiais e métodos realizados nas Clínicas Odontológicas da Faculdade de Odontologia da PUC-Campinas. A aplicação/ deposição dos *Lactobacillus* na bolsa periodontal não trará nenhum tipo de ação negativa nem na microbiota oral, nem ao resto do trato gastrointestinal do mesmo paciente. Além disso, todas as medidas protetivas, tanto para o paciente, quanto ao profissional, serão providenciadas, como o uso de EPI'S aos profissionais (aventais descartáveis, luvas descartáveis, máscaras N95 ou PFF2, óculos de proteção adequados para aplicação do laser, gorros ou toucas, face-shield, calças compridas, sapatos adequados e fechados, utilização de barreiras descartáveis para a proteção do equipamento que será trocado a cada paciente e higienizados com álcool a 70%)

BENEFÍCIOS:

Como as discussões e campanhas de conscientização sobre o uso dos antibióticos para manejo de diferentes terapias têm ganhado cada vez mais notoriedade, a busca pela utilização de terapias alternativas à utilização de antimicrobianos também têm crescido. Diante deste panorama, os probióticos de uma forma geral já são aplicados em diferentes formulações para auxílio e manutenção das microbiotas. O uso de probióticos na cavidade oral é bastante promissor, já que,

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, n° 1516 - Bloco D
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Continuação do Parecer: 6.526.514

não apresenta prejuízos na sua utilização, pois, ocorrerá a modulação da inflamação e modificação da microbiota presente na bolsa periodontal. Sem gerar nenhum distúrbio orgânico para o paciente. Além disso, o participante receberá o tratamento periodontal convencional e poderá ser encaminhado para tratamento em outras especialidades dentro do mesmo centro clínico, caso haja necessidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Pertinência e valor científico do estudo proposto;
- Adequação da metodologia aos objetivos perseguidos;
- Grau de vulnerabilidade dos sujeitos e medidas protetoras propostas;
- Garantia dos direitos fundamentais do sujeito de pesquisa (informação, privacidade, recusa inócua, desistência, continuidade do atendimento, acesso ao pesquisador e CEP etc.);
- Tratamento adequado dos dados e materiais biológicos (quando for o caso).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Segue abaixo a resposta de pendência do Parecer Consubstanciado do CEP nº 6.478.209, datado de 31/10/2023:

ITEM I - TCLE

a) **INADEQUAÇÃO:** Acrescentar numeração de página, em rodapé

RESPOSTA: Adequação realizada em rodapé de TCLE e Projeto (página 24, 25 e 26)

PARECER DO CEP: Inadequação atendida.

b) **INADEQUAÇÃO:** Acrescentar em rodapé de página espaço para rubricas: pesquisador e participante e data

RESPOSTA: Adequação realizada em rodapé de TCLE e Projeto (página 24, 25 e 26)

Endereço: Rua Professor Doutor Eurýclides de Jesus Zerbini, nº 1516 - Bloco D
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Continuação do Parecer: 6.526.514

PARECER DO CEP: Inadequação atendida.

c) Toda intervenção está sujeita a RISCOS. Sendo assim, se sugere que as informações descritas no projeto item 7/Página 16 seja replicado ao texto do TCLE.

INADEQUAÇÃO: Readequar a informação descrita

RESPOSTA: Adequação realizada em TCLE Página 2, Linha 3

PARECER DO CEP: Inadequação atendida.

d) Página 2 (segundo parágrafo) LÊ-SE: ..."Porém, caso se sinta constrangido (a) pode comunicar que não deseja mais participar da pesquisa a qualquer momento".

SUGESTÃO: Substituir esta frase por: "Você poderá se recusar a participar deste estudo ou mesmo realizar a retirada do consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização ou prejuízo na sequência de atendimento. "

RESPOSTA: Adequação realizada em TCLE, Página 2, Linha 15

PARECER DO CEP: Inadequação atendida.

e) Segundo parágrafo (página 2)

Alterar o texto para que ele fique conforme apresentado: Se você aceitar participar receberá este termo em duas vias idênticas, sendo uma para você e outra para o pesquisador devidamente assinadas.

INADEQUAÇÃO: Readequação do texto descrito.

RESPOSTA: Adequação realizada em TCLE, Página 2, Linha 20

PARECER DO CEP: Inadequação atendida.

f) Explicar se o tratamento convencional exige um retorno após 45 dias para reavaliação? Ou se este retorno está alinhado ao desenvolvimento do estudo. Caso esteja relacionado ao estudo, deve-se descrever no TCLE que as despesas de transporte e alimentação para o sujeito e seu acompanhante será realizado. Corrigir o trecho do TCLE sobre o retorno (sugestão: "Depois, mediremos os níveis clínicos de inserção (o quanto o dente está encaixado no osso), faremos a raspagem subgengival e aplicaremos o lactobacilo. Seu retorno ocorrerá 45 dias após a primeira raspagem e aplicação do lactobacilo realizaremos uma nova medição para verificar novamente o nível de inserção clínica."

RESPOSTA: Explicação realizada.

Endereço: Rua Professor Doutor Eurycides de Jesus Zerbini, n° 1516 - Bloco D
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Continuação do Parecer: 6.526.514

PARECER DO CEP: Atendido.

ITEM II- CRONOGRAMA

a) Lê-se na Plataforma Brasil "Aplicação dos lactobacilos início 04.12.2023 término 29.12.2023" e "Aplicação dos lactobacilos início 12.03.2023 término 18.06.2023"

INADEQUAÇÃO: Retirar do cronograma descrito na Plataforma Brasil o texto grifado.

RESPOSTA: Adequação realizada. Exclusão efetuada.

PARECER DO CEP: Inadequação atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução CNS nº. 466/12, Resolução CNS nº 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: Aprovado. Conforme a Resolução CNS nº. 466/12, Resolução CNS nº 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP PUC-Campinas os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2219582.pdf	10/11/2023 20:32:27		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	10/11/2023 20:30:22	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Lactobacilos_para_correcao.pdf	10/11/2023 20:29:51	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_para_correcao.pdf	10/11/2023 20:29:14	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito

Endereço: Rua Professor Doutor Eurycides de Jesus Zerbini, n° 1516 - Bloco D
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



PUC
CAMPINAS
PONTIFÍCA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE CAMPINAS

PONTIFÍCA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE CAMPINAS -
PUC/ CAMPINAS



Continuação do Parecer: 6.526.514

Ausência	TCLE_para_correcao.pdf	10/11/2023 20:29:14	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Outros	Intrumento_de_Avaliacao.pdf	16/10/2023 10:06:46	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Outros	Termo_LGPD.pdf	16/10/2023 10:03:38	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_pesquisador.pdf	16/10/2023 10:02:03	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_orientador.pdf	16/10/2023 10:01:33	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura.pdf	16/10/2023 09:59:09	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Orçamento	Declaracao_de_custos.pdf	16/10/2023 09:57:07	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Declaração de concordância	autorizacao_diretoria_odontologia.pdf	16/10/2023 09:54:11	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Outros	autorizacao_escola_de_ciencias_da_vida.pdf	16/10/2023 09:53:38	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Cronograma	Cronograma_de_pesquisa.pdf	16/10/2023 09:36:57	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_monica.pdf	15/10/2023 11:11:02	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Novo_TCLE.pdf	15/10/2023 11:04:55	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito
Folha de Rosto	Monica_Campos_Carlos_Folha_assinada.pdf	15/10/2023 11:02:32	Mônica Celes Nascimento Machado Campos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, n° 1516 - Bloco D

Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

CAMPINAS, 23 de Novembro de 2023

Assinado por:
Sérgio Luiz Pinheiro
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, nº 1516 - Bloco D
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

ANEXO B

Aprovação do estudo na Plataforma ReBEC

RBR-55bxn5w Application of Lactobacillus reuteri as a contributor to Dental scaling Sreatment

Data de registro: 08/05/2024 (dd/mm/yyyy)

Última data de aprovação: 08/05/2024 (dd/mm/yyyy)

Tipo de estudo:

Intervenções

Título científico:

en

Application of Lactobacillus reuteri as an adjuvant in therapy non-surgical periodontal

pt-br

Aplicação de Lactobacillus reuteri como coadjuvante na terapia periodontal não cirúrgica

es

Application of Lactobacillus reuteri as an adjuvant in therapy non-surgical periodontal

Identificação do ensaio

- Número do UTN: U1111-1301-0260
- Título público:

en

Application of Lactobacillus reuteri as a contributor to Dental scaling Sreatment

pt-br

Aplicação de Lactobacillus reuteri como colaborador do Tratamento de Raspagem Dental

- Acrônimo científico:
- Acrônimo público:

- Identificadores secundários:

- 74958523.3.0000.5481

Orgão emissor: Plataforma Brasil

- 6.526.514

Orgão emissor: Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC/ CAMPINAS

Patrocinadores

- Patrocinador primário: Pontifícia Universidade Católica de Campinas

- Patrocinador secundário:

- Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas

- Fontes de apoio financeiro ou material:

- Instituição: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES

Condições de saúde

- Condições de Saúde:

en

Periodontitis

pt-br

Periodontite

- Descritores gerais para condições de saúde:

en

C07.465.714.533.750

Periodontal Pocket

pt-br

C07.465.714.533.750

Periodontal

Bolsa

- Descritores específicos para condições de saúde:

en

C07.465.714.533 Periodontitis

pt-br

C07.465.714.533 Periodontite

- **Intervenções:**

en

This is a double-blind, split-mouth randomized clinical study. Experimental group: There will be 23 patients (totaling 46 teeth to be evaluated, 23 test and 23 control) aged over 18 years; Loss of Attachment of 5 mm or more - interproximal teeth not adjacent to lower anterior hemi-arches Non-smokers Non-pregnant Non-lactating Patients who agreed to take part in the research by signing the Informed Consent Form. Control group: Patients over 18 years of age with periodontal disease and probing depth from 5mm in lower premolar teeth similar to those that received the application of lactobacillus. Study blinding: one dental element will undergo the test treatment and the other dental element will undergo the simulation. Study randomization: The selection of test and control teeth will occur immediately after scaling and straightening of the dental elements.

pt-br

Trata-se de um estudo clínico randomizado duplo-cego e boca dividida. Grupo experimental: Serão 23 pacientes (totalizando 46 dentes a serem avaliados 23 teste e 23 controle) com idade acima de 18 anos; Perda de Inserção de 5 mm ou mais - interproximais não adjacentes de hemi arcadas anteriores inferiores Não fumantes Não gestantes Não lactantes Pacientes que aceitaram fazer parte da pesquisa com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Grupo de controle: Pacientes acima de 18 anos portadores de doença periodontal e profundidade de sondagem a partir de 5mm em dentes pré-molares inferiores homólogos aos que receberam a aplicação do lactobacilo. Cegamento do estudo: um elemento dental será feito o tratamento teste e o outro elemento dental será feita a simulação. Randomização do estudo: O sorteio dos dentes teste e controle ocorrerá imediatamente após a raspagem e alisamento dos elementos dentais.

- **Descritores para as intervenções:**

en E06.721.189.350 Dental Scaling	pt-br E06.721.189.350 Raspagem dentária
---	---

Recrutamento

- **Situação de recrutamento:** Recrutando

- **Países de recrutamento**
 - Brasil

- **Data prevista do primeiro recrutamento:** 05/03/2024 (dd/mm/yyyy)

- **Tamanho da amostra alvo:** **Gênero para inclusão:** **Idade mínima para inclusão:** **Idade máxima para inclusão:**

23 - 18 Y 0

- **Critérios de inclusão:**

en Patients over the age of 18; Insertion Loss of 5 mm or more (Stage III of the New Classification of Periodontal Diseases) - non-adjacent interproximal teeth of hemi-arches lower anteriors; Non-smokers; Non-pregnant women; Non-lactating; Patients who agreed to take part in the research by signing the Term Free and Informed consent	pt-br Pacientes com idade acima de 18 anos; Perda de Inserção de 5 mm ou mais (Estágio III da Nova Classificação de Doenças Periodontais) - interproximais não adjacentes de hemi arcadas anteriores inferiores; Não fumantes; Não gestantes; Não lactantes; Pacientes que aceitaram fazer parte da pesquisa com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
--	---

- **Critérios de exclusão:**

en Patients under 18 years of age; That does not present a loss of Insertion of 5 mm or more (Stage III of the New Classification of Periodontal Diseases) - non-adjacent interproximal teeth of lower anterior hemi arches; Smokers; Pregnant women; Nursing mothers; Patients who did not agree to sign the Free and Consent Form Enlightened	pt-br Pacientes com idade inferior a 18 anos; Que não apresentem perda de Inserção de 5 mm ou mais (Estágio III da Nova Classificação de Doenças Periodontais) - interproximais não adjacentes de hemi arcadas anteriores inferiores; Fumantes; Gestantes; Lactantes; Pacientes que não aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
---	--

Tipo de estudo

- **Desenho de estudo:**

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
	Tratamento	Paralelo	2	Duplo-cego	Randomizado controlado	N/A

Desfechos

- Desfechos primários:

en

The primary objective of the present study is to apply lactobacilli in situ in periodontal pockets, verifying the possible gain in clinical attachment levels and reduction of periodontal pockets.

pt-br

O presente estudo tem por objetivo primário aplicar in loco lactobacilos nas bolsas periodontais verificando o possível ganho dos níveis de inserção clínica e diminuição de bolsas periodontais.

- Desfechos secundários:

en

And as a secondary objective, evaluate the time for changes in clinical parameters, if the protocol is effective.

pt-br

E como objetivo secundário avaliar o tempo para alterações nos parâmetros clínicos, se o protocolo é eficaz.

Contatos

- **Contatos para questões públicas**

- **Nome completo:** Mônica Celes Nascimento Machado Campos
- **Endereço:** Rua Professor doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 bloco D
 - **Cidade:** Campinas / Brazil
 - **CEP:** 13.211-377
- **Fone:** +55 19 33436777
- **Email:** mnicaceles.machado@gmail.com
- **Afiliação:** Pontifícia Universidade Católica de Campinas

- **Contatos para questões científicas**

- **Nome completo:** Mônica Celes Nascimento Machado Campos
- **Endereço:** Rua Professor doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 bloco D
 - **Cidade:** Campinas / Brazil
 - **CEP:** 13.211-377
- **Fone:** +55 19 33436777
- **Email:** mnicaceles.machado@gmail.com
- **Afiliação:** Pontifícia Universidade Católica de Campinas

- **Contatos para informação sobre os centros de pesquisa**

- **Nome completo:** Mônica Celes Nascimento Machado Campos
- **Endereço:** Rua Professor doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 bloco D
 - **Cidade:** Campinas / Brazil
 - **CEP:** 13.211-377
- **Fone:** +55 19 33436777
- **Email:** mnicaceles.machado@gmail.com
- **Afiliação:** Pontifícia Universidade Católica de Campinas

ANEXO C
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE



SOCIEDADE CAMPINEIRA DE EDUCAÇÃO E INSTRUÇÃO
PUC-CAMPINAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) _____

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada "Aplicação de *Lactobacillus reuteri* como coadjuvante na terapia periodontal não cirúrgica", será desenvolvida sob responsabilidade da pesquisadora Mônica Celes Nascimento Machado Campos, com participação do pesquisador e orientador Carlos Eduardo Fontana. Este trabalho tem como objetivo aplicar *in loco* lactobacilos nas bolsas periodontais verificando o possível ganho dos níveis de inserção clínica e diminuição bolsas periodontais. E como objetivo secundário, avaliar o tempo de alteração dos parâmetros clínicos, caso o protocolo seja efetivo.

Essas bolsas periodontais acontecem quando a gengiva inflama e começa a ficar flácida, abrindo espaço para o acúmulo de bactérias entre a raiz do dente e a gengiva. A partir daí, se não há uma intervenção específica o dente amolece e perde nível de inserção clínica (fica menos encaixado no osso, por isso, pode balançar na boca). Existem relatos que esse lactobacilo diminui a inflamação da gengiva. E ao aplicar ele no local (*in loco*) buscamos diminuir essa inflamação e conseqüentemente, alteração dos parâmetros clínicos, ou seja, que o dente volte a ficar mais encaixado e firme no osso.

Se você quiser participar da pesquisa, realizaremos primeiramente uma adequação do meio bucal (que consistirá em: Orientação de técnica de escovação e fio dental, raspagem de cálculos supragengivais, restaurações provisórias na presença de cavidades abertas, extrações dentárias, caso seja necessário). Depois, mediremos os níveis clínicos de inserção (o quanto o dente está encaixado no osso), faremos a raspagem subgengival e aplicaremos o lactobacilo. Seu retorno ocorrerá 45 dias após a primeira raspagem e aplicação do lactobacilo realizaremos uma nova medição para verificar novamente o nível de inserção clínica, pois, este é o prazo ideal para verificação do

Rubriche abaixo

Pesquisador:

Participante:

Data: / /

andamento do tratamento, já que é a partir deste prazo que o tratamento convencional acredita ser apropriado realizar uma nova medição e, conseqüentemente, estará alinhado como estudo.

A aplicação/ deposição dos *Lactobacillus* na bolsa periodontal não trará nenhum tipo de ação negativa nem na microbiota oral, nem ao resto do trato gastrointestinal do mesmo paciente. Além disso, todas as medidas protetivas, tanto para o paciente, quanto ao profissional, serão providenciadas, como o uso de EPI'S aos profissionais (aventais descartáveis, luvas descartáveis, máscaras N95 ou PFF2, óculos de proteção adequados para aplicação do laser, gorros ou toucas, *face-shield*, calças compridas, sapatos adequados e fechados, utilização de barreiras descartáveis para a proteção do equipamento que será trocado a cada paciente e higienizados com álcool a 70%).

Sua participação nesse trabalho é voluntária ao aceitar ser submetido aos procedimentos de raspagem e alisamento radicular, bem como aplicação dos lactobacilos. Você, não será exposto (a) a nenhum tipo de risco, somente a terapia já consagrada na literatura. Porém, você poderá se recusar a participar deste estudo ou mesmo realizar a retirada do consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização ou prejuízo na sequência de atendimento. Lembrando que de qualquer forma, seus dados serão mantidos em segredo.

A participação nesse trabalho é voluntária e não lhe trará prejuízo ou benefício financeiro ou profissional. Se você aceitar participar receberá este termo em duas vias idênticas, sendo uma para você e outra para o pesquisador devidamente assinadas.

O projeto em questão foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade da PUC-Campinas, que poderá ser contatado para quaisquer esclarecimentos quanto à avaliação de caráter ético do projeto no telefone: (19) 3343-6777, email: comitedeetica@puo-campinas.edu.br, endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1.516 - Parque Rural Fazenda Santa Cândida - CAMPUS I - CEP 13067-571 –

2

Rubrique abaixo

Pesquisador:

Participante:

Data: / /

Campinas - SP, horário de funcionamento de segunda à sexta-feira, das 8h às 12h e das 13h às 17h. O contato também poderá ser feito com os pesquisadores responsáveis Mônica Celes Nascimento Machado Campos pelo e-mail mnicaceles.machado@gmail.com ou pelo telefone (19) 99911-0109 e Carlos Eduardo Fontana pelo e-mail carlos.fontana@puc-campinas.edu.br.

Caso concorde em dar o seu consentimento livre e esclarecido para participar do projeto de pesquisa supra-citado, assine o seu nome abaixo.

Atenciosamente,

Mônica Celes Nascimento Machado Campos

Estou esclarecido(a) e dou consentimento para que as informações por mim prestadas sejam usadas nesta pesquisa. Também, estou ciente de que receberei uma via integral deste Termo.

Assinatura

Participante da Pesquisa

Data:

Rubriche abaixo

Pesquisador:

Participante:

Data: / /

ANEXO D

Instrumento de obtenção das medidas clínicas de sondagem

Paciente: _____
 Aluno: _____

Inicial **Exame** **Data** _____
 Reavaliação Manutenção

Dente	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
PS	<input type="checkbox"/>															
Sangr.	<input type="checkbox"/>															
MG-JCE	<input type="checkbox"/>															
NIC	<input type="checkbox"/>															
Mobil.	<input type="checkbox"/>															
Bifurc.	<input type="checkbox"/>															

ISG= ____ 9

Diagnóstico Final: _____

(Classificação, Extensão e Severidade)

Dente	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
PS	<input type="checkbox"/>															
Sangr.	<input type="checkbox"/>															
MG-JCE	<input type="checkbox"/>															
NIC	<input type="checkbox"/>															
Mobil.	<input type="checkbox"/>															
Bifurc.	<input type="checkbox"/>															

[ÍNDICE DE SANGRAMENTO GENGIVAL = ISG= no. de faces sangrantes / no. total de faces] x 100

Paciente: _____
Aluno: _____

Exame _____ Data _____

Inicial

Reavaliação

Manutenção

Dente

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

ÍNDICE DE PLACA

ÍNDICE DE PLACA = _____

FATORES DE RETENÇÃO DE PLACA

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Legenda para Fatores de Retenção:

- Vermelho – cárie / cavidade aberta
- Preto - Desadaptação resina / prótese
- Verde – Depósitos de cálculo
- Azul – Desadaptação amálgama

Vest
 Lingual/palatina

$$IP = \frac{\text{no. de faces com placa}}{\text{no. total de faces}} \times 100$$

