

EN17-0376-01 AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA.

...: RELATÓRIO FINAL :...

PRODUTO:

PAPEL TOALHA INTERFOLHA 02 DOBRAS – MARCA BABY

PROTOCOLO REFERÊNCIA:

EN17-0376-01_AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA_VERSÃO V01_02.03.2017.

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA:

Medcin Instituto da Pele Ltda.

Rua Atílio Delanina, 178.

CEP: 06023-070 – Osasco – SP

Tel. 11 3683-5423 / 11 3654-3849

PATROCINADOR:

BELA TOALHA INDÚSTRIA E COMÉRCIO EIRELI-EPP

RUA DÉCIO DA SILVA, 301

JARDIM NOSSA SENHORA – GUARULHOS - SP

CEP. 07177-150

Versão v01_30.05.2017

ÍNDICE

1	RESUMO DO ESTUDO	3
2	INTRODUÇÃO	4
3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E GARANTIA DE QUALIDADE	5
4	OBJETIVO	5
5	PERÍODO DO ESTUDO	5
6	SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS	5
7	MATERIAIS	7
8	METODOLOGIA	8
9	RESULTADOS	10
10	CONCLUSÃO	14
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
12	APÊNDICES	16
13	ANEXOS	19

1 RESUMO DO ESTUDO

Controle Interno	78773/001/001
Nome Produto Investigacional	Papel Toalha Interfolha 02 dobras – Marca Baby
Lote	N.A
Fabricação	N.A
Validade	N.A
Controle	N.A
Código	N.A
Empresa Solicitante	BELA TOALHA INDÚSTRIA E COMÉRCIO EIRELI-EPP

Código do Estudo	EN17-0376-01
Objetivo do Estudo	Comprovar a ausência de potencial de irritação (irritabilidade dérmica primária e acumulada) e alergia (sensibilização) do produto investigacional.
Método	O estudo foi realizado em condições maximizadas, onde apósitos contendo o produto foram aplicados no dorso dos voluntários para comprovação da ausência do potencial de irritação e alergia. As leituras foram realizadas conforme escala de leitura preconizada pelo <i>International Contact Dermatitis Research Group</i> (ICDRG). As avaliações dermatológicas foram realizadas no início e final do estudo, ou se houvesse indício de positividade ou evento adverso.
Descrição da População	Nº de voluntários triados = 55; Nº de voluntários incluídos = 55; Nº de voluntários que completaram o estudo = 54; Nº de voluntários com dados utilizados na conclusão = 54.
Área de aplicação	Dorso
Duração do Estudo	06.03.2017 à 13.04.2017
Investigador Principal	Dra. Flávia A. S. Addor Médico Dermatologista CRM 66.293 - SP Link do currículo lattes: http://lattes.cnpq.br/9990828408978915
Considerações Éticas e Garantia de Qualidade	O estudo foi conduzido em acordo com as diretrizes das Boas Práticas Clínicas e a Norma NBR ISO 9001:2008, que especifica os requisitos para sistemas de gestão da qualidade.
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• Após o período do estudo de Irritabilidade Dérmica Primária e Acumulada, nenhum dos 54 voluntários que completaram esta etapa apresentou reação cutânea;• Após o período do estudo de Sensibilização Dérmica, nenhum dos 54 voluntários que completaram esta etapa, apresentou reação cutânea.
Conclusão	<ul style="list-style-type: none">• Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Primária;• Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Acumulada;• Não foi observado potencial de Sensibilização Dérmica.

2 INTRODUÇÃO

Qualquer produto de uso tópico a ser avaliado clinicamente deve possuir dados pré-clínicos que delineiem sua margem de segurança, tanto para sua indicação como para sua forma de uso. (RDC 466/ 2012). Esses dados devem contemplar a segurança sistêmica e de uso no próprio órgão alvo, no caso pele ou mucosas, relacionada ao risco de irritação ou de alergia (sensibilização) onde o produto será utilizado.

Produtos de uso tópico, sejam produtos acabados ou ingredientes, necessitam de ensaios clínicos em humanos para que os consumidores tenham o máximo de segurança com o menor risco de uso do produto.

Em cosméticos, assim como medicamentos, os ativos e componentes do veículo cumprem uma etapa pré-clínica antes de serem estudados em humanos. O fato de um ingrediente de uso cosmético já ocorrer em uma série de produtos à venda, com informações de vigilância sanitária do mundo inteiro, possibilitou a criação de listas de ingredientes utilizadas por órgãos regulatórios como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que já referenciam a segurança de uso nas concentrações preconizadas.

A avaliação do produto cosmético em humanos não ocorre no sentido de investigar o potencial de risco, mas sim, de confirmar a segurança do produto acabado. Desta forma, a partir das informações pré-clínicas coletadas, deve haver a comprovação de segurança de uso por humanos.

Ensaio de compatibilidade tópica têm por objetivo comprovar a inocuidade dos produtos em pele humana. Representam o primeiro contato do produto acabado com um ser humano (Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos, Anvisa, 2012 – 2ª Edição).

Os protocolos de comprovação de segurança tópica referendados por literatura consistem em aplicações em condições maximizadas, com área de aplicação e quantidade aplicada controlada. O resultado esperado é a ausência de reações adversas.

Este estudo tem por objetivo comprovar a ausência de potenciais mecanismos irritativos e alergênicos na população estudada, através da avaliação de irritabilidade dérmica primária, acumulada e sensibilização dérmica, utilizando metodologia consagrada pela literatura e amplamente utilizada em estudos clínicos de compatibilidade tópica.

3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E GARANTIA DE QUALIDADE

A Medcin Instituto da Pele, centro de pesquisa clínica, possui um Sistema de Gestão da Qualidade em acordo com as diretrizes das Boas Práticas Clínicas e a Norma NBR ISO 9001:2008.

A garantia de qualidade é executada em cada etapa do método descrito no protocolo, de modo a permitir a investigação e a exata avaliação do produto testado, garantindo a confiabilidade dos dados analisados de acordo com os procedimentos padrões.

Todos os colaboradores e prestadores de serviços envolvidos na pesquisa são devidamente treinados para as atividades que realizam.

4 OBJETIVO

Comprovar a ausência de potencial de irritação (irritabilidade dérmica primária e acumulada) e alergia (sensibilização) do produto investigacional.

5 PERÍODO DO ESTUDO

O período de estudo foi de 06.03.2017 à 13.04.2017

Durante este período foram executadas as etapas de recrutamento de voluntários e execução do ensaio.

6 SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

6.1 Amostragem Populacional

Foram triados 55 voluntários de ambos os sexos, de acordo com os critérios de inclusão e não inclusão para realização do estudo.

6.2 Critérios de Inclusão

- 1) Idade entre 18 e 70 anos;
- 2) Voluntários de ambos os sexos;
- 3) Fototipos: I, II, III e IV (conforme escala adaptada Fitzpatrick – Anexo 1);
- 4) Pele da região de teste íntegra;
- 5) Garantir que não tomará banho de mar, piscina ou banheira durante a realização do estudo;
- 6) Concordar em seguir os procedimentos do ensaio e comparecer à clínica nos dias e horários determinados para as avaliações médicas e para aplicação e leitura dos apósitos;
- 7) Entendimento, concordância e assinatura do Termo de Consentimento livre e Esclarecido (TCLE).

6.3 Critérios de Não Inclusão

- 1) Gestação ou risco de gestação e/ou lactação (quando mulheres);
- 2) Prática de esportes aquáticos durante a realização do estudo;
- 3) Previsão de banho de mar, piscina ou sauna durante o estudo;
- 4) Uso de drogas anti-inflamatórias 30 dias e/ou imunossupressora por até três meses antes da seleção;
- 5) Doenças que causam supressão da imunidade, tais como Diabetes, HIV, etc.;
- 6) Antecedentes atópicos ou alérgicos a produtos cosméticos;
- 7) Patologias cutâneas ativas (locais e/ ou disseminadas) que possam interferir nos resultados do estudo;
- 8) Reatividade cutânea;
- 9) Voluntários que apresentam imunodeficiência congênita ou adquirida conhecidas;
- 10) Histórico clínico relevante ou atual evidência de abuso de álcool ou outras drogas;
- 11) Histórico pessoal de atopia;
- 12) Exposição solar intensa ou a sessões de bronzamento até 15 dias antes da avaliação;
- 13) Previsão de intensa exposição à luz solar ou a sessões de bronzamento durante o período de estudo;
- 14) Dermografismo;
- 15) Utilização de tratamento oral ou tópico com ácido de vitamina A e / ou dos seus derivados até 1 mês antes do início do estudo;
- 16) Tratamento estético e/ou dermatológico no corpo no prazo de 03 semanas antes da seleção;
- 17) Vacinação programada durante o período do estudo ou até 03 semanas antes da seleção;
- 18) Histórico de sensibilização e irritação a produto tópico;
- 19) Uso de novas drogas e/ou cosméticos durante o estudo;
- 20) Participação anterior em estudos com o mesmo produto;
- 21) Histórico conhecido ou suspeita de intolerância a qualquer ingrediente dos produtos do estudo (teste ou produtos comparativos);
- 22) Histórico de falta de adesão ou falta de vontade de aderir ao protocolo do estudo;
- 23) Funcionários da Medcin ou da empresa patrocinadora envolvidos no estudo, ou membro familiar próximo de um funcionário envolvido no estudo;
- 24) Outras condições consideradas pelo pesquisador como razoáveis para desqualificação da participação do estudo, se sim descrever no campo observações.

6.4 Identificação dos voluntários

Os indivíduos participantes foram identificados conforme procedimento de identificação do centro de pesquisa e um número de sequência de inclusão no estudo.

7 MATERIAIS

7.1 Identificação do produto investigacional

A empresa patrocinadora forneceu ao pesquisador as amostras para avaliação em embalagens com rótulos padronizados.

Antes do início do estudo, as amostras foram identificadas com etiquetas padronizadas conforme segue:

Código do estudo: EN17-0376-01

Tipo de estudo: Compatibilidade

MEDCIN INSTITUTO DA PELE LTDA.

Telefone: (011) 3683-5423

7.2 Preparo e aplicação do produto investigacional

A aplicação do "patch" no dorso dos voluntários ocorreu após preparo e aplicação do produto investigacional e controles, nos apósitos semi-oclusivos.

Este preparo e aplicação foram determinados segundo as características do produto investigacional, conforme demonstrado a seguir:

- Produto não rinsável, foi aplicado puro sem diluição.

7.3 Equipamentos

- Balança semi-analítica;
- Bandejas plásticas;
- Pissete.

7.4 Suprimentos

- Solução fisiológica;
- Óleo mineral;
- Seringas p/ insulina 100U;
- Luvas;
- Pote de coleta universal;
- Gaze;
- Fita Micropore*;
- Papel de filtro 100% celulose*.

* para preparo do patch: apósitos semi-oclusivos compostos por discos de papel de filtro de 1 cm de diâmetro e fita adesiva semipermeável Micropore®

8 METODOLOGIA

No primeiro dia de estudo, após compreender, consentir e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os voluntários foram avaliados clinicamente e selecionados segundo os critérios de inclusão e não inclusão.

Confirmada a inclusão, a pele dos voluntários foi limpa com compressa de gaze e solução fisiológica no local onde os apósitos foram aplicados.

O estudo consistiu em três etapas: Irritabilidade Dérmica Primária, Irritabilidade Dérmica Acumulada e Sensibilização Dérmica, conforme descrito a seguir:

8.1 Irritabilidade Dérmica Primária (IDP)

Foram aplicados no dorso dos voluntários apósitos contendo o produto em estudo e as seguintes áreas controles: apósito com solução fisiológica, apósito com óleo mineral, apósito sem aplicação de produto e fita adesiva (área sem apósito no Micropore®).

Após dois dias (48hs), os apósitos foram retirados e a região foi avaliada pelo assistente de pesquisa clínica. Nos casos de indício de positividade, o assistente foi orientado a realizar nova leitura após 30 minutos de repouso e, em caso de permanência do indício, o voluntário seria encaminhado ao médico.

Nova avaliação foi realizada após 96h (D5) finalizando a etapa de Irritabilidade Dérmica Primária, conforme Tabela 1. Nesta etapa não foram toleradas faltas e, caso para as que ocorreram, acarretaram na exclusão do voluntário.

As avaliações foram realizadas conforme escala de leitura preconizada pelo ICDRG (Anexo 2) e anotadas em caderno de registros contendo a compilação de todos os dados durante o estudo. Esses dados anotados foram tabulados para confecção do relatório final.

Tabela1: Cronograma do estudo de Irritabilidade Dérmica Primária.

	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
	D1	D2	D3	D4	D5
Sem. 1	Aplicação -IDP-	Intervalo	Avaliação. -IDP-	Intervalo	Avaliação. -IDP-

8.2 Irritabilidade Dérmica Acumulada (IDA)

Para estudo de Irritabilidade Dérmica Acumulada foi dada a continuidade de aplicação no dorso dos voluntários apósitos contendo o produto em estudo e as áreas controles citadas na etapa anterior.

Conforme Tabela 2, os voluntários retornaram para retirada dos apósitos, avaliação dos sítios e reaplicação dos apósitos por três semanas, completando assim oito aplicações.

Nesta etapa, cada visita teve uma janela de ± 1 dia. Em caso de falta, os voluntários foram orientados a retirar a fita adesiva do dorso, descartá-la e retornar na próxima data agendada.

Nos casos de indício de positividade, o assistente foi orientado a realizar nova leitura após 30 minutos de repouso e, em caso de permanência do indício, o voluntário seria encaminhado ao médico.

Tabela 2: Cronograma do estudo de Irritabilidade Dérmica Acumulada.

	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
	D1	D2	D3	D4	D5
Sem. 1	Aplicação -IDA-	Intervalo	Avaliação e Reaplicação -IDA-	Intervalo	Avaliação e Reaplicação -IDA-
	D8	D9	D10	D11	D12
Sem. 2	Avaliação e Reaplicação -IDA-	Intervalo	Avaliação e Reaplicação -IDA-	Intervalo	Avaliação e Reaplicação -IDA-
	D15	D16	D17	D18	D19
Sem. 3	Avaliação e Reaplicação -IDA-	Intervalo	Avaliação e Reaplicação -IDA-	Intervalo	Avaliação -IDA-

8.3 Sensibilização Dérmica (SD)

Após a última avaliação descrita no item anterior, os voluntários ficaram em intervalo por duas semanas e retornaram para a fase de sensibilização (desafio), na qual foram aplicados apósitos com o produto teste e controles, em áreas que não foram ocluídas anteriormente. Conforme Tabela 3 os voluntários retornaram para as avaliações finais após 48 e 72 h da visita D36.

Nos casos de indício de positividade, o assistente foi orientado a realizar nova leitura após 30 minutos de repouso e, em caso de permanência do indício, o voluntário seria encaminhado ao médico.

Tabela 3: Cronograma do estudo de Sensibilização Dérmica.

	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
Sem. 4	Intervalo				
Sem. 5	Intervalo				
	D36	D37	D38	D39	D40
Sem. 6	Aplicação -SD-	Intervalo	Avaliação -SD-	Avaliação -SD-	--

Completada a última etapa, os voluntários fizeram uma avaliação dermatológica para verificar a integridade da área teste.

Durante o estudo, os voluntários foram instruídos a não mexer ou molhar os apósitos, não iniciar o uso de produtos tópicos durante o período de avaliação e não se expor diretamente ao sol. Os voluntários compareceram ao Instituto nos horários estipulados para reavaliações, assim como comunicou o uso de algum medicamento ou realização de algum tratamento durante o estudo.

9 RESULTADOS

Foram triados e selecionados 55 voluntários, destes, 54 finalizaram o estudo.

Um voluntário (número de inclusão: 42) desistiu de participar na visita 04 (D8). O voluntário compareceu no instituto para informar sua desistência por motivos pessoais não relacionados ao estudo.

Sendo assim, 55 voluntários foram incluídos, e 54 finalizaram as etapas de Irritação Dérmica Primária, Dérmica Acumulada e Sensibilização Dérmica.

9.1 Irritabilidade Dérmica Primária e Acumulada

Após o período do estudo de Irritabilidade Dérmica Primária e Acumulada, nenhum dos 54 voluntários que completaram esta etapa apresentou reação cutânea, conforme Tabela 4.

Tabela 4: Resultados obtidos nas avaliações de Irritação Dérmica Primária (IDP) e Irritação Dérmica Acumulada (IDA).

Dias de Avaliações dos sítios após aplicação dos apósitos																				
Vol.	IDP				IDA															
	D3		D5		D3		D5		D8		D10		D12		D15		D17		D19	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dias de Avaliações dos sítios após aplicação dos apósitos																				
Vol.	IDP				IDA															
	D3		D5		D3		D5		D8		D10		D12		D15		D17		D19	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	-	-	-	Desistente											
43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

9.2 Sensibilização Dérmica

Após o período do estudo de Sensibilização Dérmica, nenhum dos 54 voluntários que completaram esta etapa, apresentou reação cutânea, conforme Tabela 5.

Tabela 5: Resultados obtidos nas avaliações de Sensibilização Dérmica (SD).

Dias de avaliações dos sítios após aplicação dos apósitos						
Vol.	SD					
	D36		D38		D39	
	A	B	A	B	A	B
01	-	-	-	-	-	-
02	-	-	-	-	-	-
03	-	-	-	-	-	-
04	-	-	-	-	-	-
05	-	-	-	-	-	-
06	-	-	-	-	-	-
07	-	-	-	-	-	-
08	-	-	-	-	-	-
09	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	-	-
42	Desistente					
43	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-

Dias de avaliações dos sítios após aplicação dos apósitos						
Vol.	SD					
	D36		D38		D39	
	A	B	A	B	A	B
46	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-
53	-	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	-	-
55	-	-	-	-	-	-

Tabela 6: Legenda de sítios e apósitos.

Sítios	Apósitos
A	Controle Negativo
B	Produto Testado

10 CONCLUSÃO

O produto **PAPEL TOALHA INTERFOLHA 02 DOBRAS – MARCA BABY**, cujo estudo foi patrocinado pela **BELA TOALHA INDÚSTRIA E COMÉRCIO EIRELI-EPP**, foi avaliado no período de 06.03.2017 à 13.04.2017, sob o seguinte protocolo de estudo clínico:

- EN17-0376-01_ AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA_VERSÃO V01_02.03.2017.

Nas condições em que o produto descrito acima foi avaliado e na amostra de voluntários estudada, os dados permitem concluir que:

- Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Primária;
- Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Acumulada;
- Não foi observado potencial de Sensibilização Dérmica.

Este relatório destina-se exclusivamente ao uso interno e regulatório da empresa **BELA TOALHA INDÚSTRIA E COMÉRCIO EIRELI-EPP**, não sendo permitida sua divulgação para qualquer veículo de comunicação sem a expressa autorização do autor.

Investigador Principal



Dra. Flávia Alvim S. Addor

Médica dermatologista

CRM 66293

Gerente de pesquisa:



Patrícia Camarano Pinto Bombarda

Farmacêutica - Bioquímica

CRF 44.770

Garantia da Qualidade



David Sá Filho

Químico

CRQ 04402151

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. 2 ed. Brasília, 2012. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/cosmeticos!/ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cvU_2CbEdFAIexhfi!/1dmy&urile=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/inicio/cosmeticos/publicacao+cosmeticos/guia+para+avaliacao+de+seguranca+de+produtos+cosmeticos>. Acesso em: 31 jan. 2013.

AGRUP, G. **Sensitization induced by patch testing**. Br. J. Dermatology, v. 80, n. 10, p. 631-634, Oct. 1968. PMID: 5682860.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 9001:2008** Sistema de Gestão da Qualidade. 2008 ed. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas, 2008. 30 p.

BASKETTER, D. A.; REYNOLDS, F. S.; YORK, M. **Predictive Testing in contact Dermatitis: Irritant Dermatitis**. Clin. Dermatology, v. 15, n. 4, p. 637-644, July/Aug. 1997. PMID: 9255475.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, nº 12, 13 jun. 2013, Seção 1, p. 59.

FARAGE M. A. et al. **Evaluation of lotion formulations on irritation using the modified forearm-controlled application test method**. Skin Res Technology, v. 13, n. 3, p. 268-279, Aug. 2007. PMID: 17610648.

FISHER, A. A. **Contact Dermatitis**, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. ISBN 0-8126-0971-6.

FITZPATRICK TB: **Soleil et peau**. J Med Esthet 1975; 2: 33034.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1)**. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1 mai. 1996. Disponível em <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2011.

JACKSON, E. M.; GOLDNER, R. **Irritant Contact Dermatitis**. New York: Marcel Dekker, INC, 1990. ISBN-13:9780824782887.

KLIGMAN, A. M.; WOODING, W. M. **A method for the measurement and evaluation of irritants of human skin**. J Invest Dermatology, v. 49, n. 1, p. 78-94, July 1967. PMID: 6029460.

MAIBACH, H. I., EPSTEIN, W. L. **Predictive patch testing for sensitization and irritation**. Toxicology and Applied Pharmacology, v. 7, p. 39-43, 1965. Suplemento 2.

MAIBACH, H. I.; MARZULLI, F. N. **Dermatotoxicology**. 7th ed. Florida: CRC Press. 2007. ISBN: 9780849397738.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. República Dominicana, 2-4 mar. 2005. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f93341804042c0cc8db3ad89c90d54b4/boaspraticas_americas.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 23 fev. 2011.

RIETSCHEL R. L.; FOWLER, J. M. **Fisher's Contact Dermatitis**. 5th ed. Hamilton: B.C. DECKER INC. Lippincott Williams & Wilkins, 15 Jan. 2001. ISBN10: 0781722527.

RYCROFT, R. J. G. et al. **Textbook of contact dermatitis**. 3rd. ed. Berlim: Springer-Verlag, p. 1114, 2001. ISBN 3-540-66842-X.

SAMPAIO S. A. P.; RIVITTI E. A. **Dermatologia**. 3 ed. Artes Médicas, 2007. ISBN 9788536700637.

SHELANSKI, H. A.; SHELANSKI, M. V. **A new technique of human patch tests**. Proc. Sci. Sektc. Toilet. Goods Assoc. v.19, p.46-49, 1953.

THE UPPSALA MONITORING CENTRE / WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Safety Monitoring of Medicinal Products. Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre**. Uppsala, Sweden, p. 22, 2000. ISBN 91-630-9004-X. Disponível em < <http://who-umc.org/graphics/24747.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2011.

WALKER A. P. et al. **Test guidelines for the assessment of skin tolerance of potentially irritant cosmetic ingredients in man**. European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association. Food Chem Toxicology. v. 35, n. 10-11, p. 1099-1106, Oct.-Nov. 1997. Erratum in: Food Chem Toxicology, v. 36, n. 5, p. I, May 1998. PMID: 9463545.

12 APÊNDICES**APÊNDICE A Fórmula(s) do(s) Produto(s) investigacional(is)**


Fórmula não fornecida pelo patrocinador.

APÊNDICE B Lista de Voluntários / Lista Master
(Número de Inclusão, Número de Cadastro, Iniciais, Sexo e Idade)

NÚMERO DE INCLUSÃO	NÚMERO DE CADASTRO DO VOLUNTÁRIO	INICIAIS	SEXO F (Feminino) ou M (Masculino)	IDADE	Fototipo
1	14888	SALVL	F	62	III
2	27744	ODETS	F	68	III
3	12652	EDILA	F	66	III
4	15371	MARIR	F	61	III
5	10753	LEONS	F	65	III
6	14628	QUITS	F	52	IV
7	7182	ARANM	F	65	II
8	13249	WILMP	F	67	III
9	26595	LEONF	M	28	II
10	5789	EUSAF	F	64	III
11	23818	SOCOS	F	27	III
12	35273	EDNAC	F	52	III
13	28700	ERALR	M	65	III
14	13703	NEUSF	F	62	IV
15	12827	MARLS	F	51	III
16	1535	SIMOL	F	48	II
17	31985	MARIM	F	62	II
18	217	SIONA	F	62	III
19	10941	GENIS	F	61	IV
20	14751	GRACS	F	34	III
21	13210	ROSAA	F	41	III
22	18721	RAQUO	F	24	III
23	36300	ZEFEQ	M	60	III
24	4072	MARIO	F	55	IV
25	13587	MARIM	F	41	III

NÚMERO DE INCLUSÃO	NÚMERO DE CADASTRO DO VOLUNTÁRIO	INICIAIS	SEXO F (Feminino) ou M (Masculino)	IDADE	Fototipo
26	16106	MONIS	F	41	IV
27	24724	ROSAC	F	57	III
28	42369	MARIC	F	40	III
29	16107	EUNIM	F	66	III
30	27557	ANA-S	F	53	III
31	39021	REGIS	F	46	II
32	28045	APARR	F	56	III
33	39606	FRANS	F	54	II
34	32663	HILDF	F	61	II
35	39022	KETLA	F	19	IV
36	13900	ROSES	F	45	III
37	21453	CREUN	F	39	IV
38	42371	ROSES	F	40	III
39	32522	HELEN	F	49	III
40	42160	JAILF	F	24	IV
41	12642	ANA-S	F	42	III
42	21449	ALESS	F	35	IV
43	14400	ANGES	F	61	III
44	29150	ELISG	F	35	IV
45	35809	MARIS	F	52	III
46	31049	VIVAS	F	33	IV
47	31814	MICHS	F	38	III
48	33484	MARIF	F	69	III
49	23605	GLEIN	M	30	III
50	3472	MARIC	F	56	II
51	19181	NEUZS	F	55	III
52	35470	VANDP	M	25	IV
53	38951	FRANM	M	34	III
54	25042	IZILS	F	61	III
55	30479	REGIS	M	52	IV

APÊNDICE C TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)

	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Patch Teste	1.38 F	Página
		REV 03	1 de 1

TÍTULO DO PROTOCOLO: PN17-006 AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA. **PN:** PN17-006

INICIAIS DO VOLUNTÁRIO:

(De acordo com o art. 1º, inciso II, da Lei nº 13.005/2014)

Nº. Voluntário: _____

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar a segurança de produto de uso tópico (repelente) para comprovar a ausência de potencial de irritação e alergia. Para a realização deste estudo serão convidados **55** voluntários, com idades entre **18 e 70** anos, saudáveis e que queiram participar desta pesquisa.

Concordando em participar deste estudo, este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá ser lido e devidamente entendido. Só assim, com a sua concordância, você irá assiná-lo e, posteriormente, ser avaliado por um médico dermatologista no início e no final do estudo. Em seguida, os adesivos contendo o produto estudado e controle serão colocados em seu dorso com uma fita adesiva tipo Micropore®.

Este estudo tem 06 semanas de duração, com avaliações periódicas. Você deverá retornar para a troca dos adesivos e fita adesiva 03 vezes por semana durante 03 semanas e aguardar de 15 a 30 minutos para a avaliação. Após este período, ocorrerão 02 semanas de intervalo e na última semana você deverá retornar 03 vezes ao Instituto para aplicação e avaliação do estudo, conforme explicado na tabela abaixo:

Sem.	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
1	Dorso: Aplicação e Avaliação Clínica	Intervalo	Dorso: Lettura	Intervalo	Dorso: Lettura
2	Dorso: Lettura e Reaplicação		Dorso: Lettura e Reaplicação		Dorso: Lettura e Reaplicação
3	Dorso: Lettura e Reaplicação	Intervalo	Dorso: Lettura	Intervalo	Dorso: Lettura
4					
5		Intervalo		Intervalo	
6	Dorso: Aplicação		Dorso: Lettura		Dorso: Lettura e Avaliação Clínica

Os intervalos entre as aplicações dos adesivos devem cumprir 48 horas, no entanto, intervalos de no máximo 72 horas serão permitidos em casos excepcionais e devidamente justificados uma única vez entre a segunda e terceira semana.

Durante os estudos não se deve mexer nem molhar os adesivos (no banho, através de banhos de piscina ou mar, sauna e suor excessivo), não iniciar o uso de produtos tópicos novos durante o período de avaliação, ou se expor diretamente ao sol. É necessário evitar movimentos bruscos. Você estará colaborando para que um produto seja colocado no mercado com segurança, diminuindo a chance de que diversas pessoas venham a ter algum tipo de reação desconhecida utilizando o produto. Pelo seu ato voluntário você receberá uma colaboração para repor seus gastos com transporte, ou qualquer outro gasto diretamente relacionado com este estudo, entretanto você não obterá nenhum benefício clínico proveniente desse teste. A forma de reposição será através de vale-compra para uso em rede credenciada.

Todas as substâncias que compõem o produto e suas associações são conhecidas e consideradas seguras para a finalidade que se destinam e na forma de aplicação orientada. Apesar disso e embora raras, as reações positivas podem ocorrer, tais como: coceira, vermelhidão e descamação. Caso ocorra alguma reação constatada haverá suspensão da aplicação do produto no local da irritação e a amostra será aplicada através do adesivo em novo local no dorso ou antebraço, e será retirado após 24 horas da aplicação para leitura. Este procedimento chama-se re-teste.

Se por motivo decorrente deste estudo, você necessitar de assistência médica, hospitalização, exames clínicos, e outros tratamentos, todas as despesas decorrentes destes procedimentos serão pagas pela empresa patrocinadora, durante e ao término do estudo.

Você poderá receber a aplicação de mais produtos nas costas, sendo no máximo **60** produtos, e dentre esses, podem aparecer cremes hidratantes, maquiagens, esmaltes, shampoo, condicionadores, cremes para pentear, desodorantes, demaquilantes, protetores solares, esfoliantes corporais e faciais, lenços umedecidos, absorventes íntimos, etc. Portanto você deverá assinar outros TCLEs referentes a estes outros produtos.

Você pode retirar sua participação a qualquer momento do estudo, comunicando sua desistência ao médico responsável pelo seu acompanhamento, sem que isso acarrete qualquer consequência negativa a você.

Todas as informações obtidas e opiniões declaradas por você serão tratadas de maneira confidencial, sendo que apenas as pessoas diretamente ligadas a este estudo dentro da Medcin, o Monitor de Pesquisa Clínica, o Comitê de Ética em Pesquisa e as Autoridades Regulatórias poderão ter acesso às suas informações, sem com isso, violar a confidencialidade. Ao assinar este termo, você estará autorizando as pessoas descritas acima a terem acesso às suas informações relacionadas a este estudo.

Você não obterá nenhum benefício financeiro e à saúde ao participar deste estudo você estará ajudando, como voluntário, a manter a segurança de produtos que ainda não se encontram no mercado. Pelo seu ato voluntário você receberá uma colaboração para repor seus gastos com transporte, ou qualquer outro gasto diretamente relacionado com este estudo, entretanto você não obterá nenhum benefício clínico proveniente desse teste. A forma de reposição será através de vale-compra para uso em rede credenciada.

Se por motivo decorrente deste estudo, você necessitar de assistência médica ou esclarecimento, favor entrar em contato com o médico investigador **Dr. Sérgio Schalka/ Dra. Flávia Addor e/ou sua equipe médica da MEDCIN:** Rua Adão Delamaria, 178. Vila Campestre. Telefone: **(0XX11) 3654-3849** no horário das 08:00 às 18:00 hs. Fora deste horário ligue no telefone de atendimento 24hs **(0xx11) 99867-2768**. Se você tiver qualquer dúvida quanto aos aspectos éticos deste estudo, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Universidade São Francisco, Avenida São Francisco de Assis, 218 - Jardim São José, telefone (011) 2454-8981.

O médico investigador se compromete em cumprir a Res. 466/12 que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

O voluntário _____, declara que depois de ter entendido o que foi explicado, consente em participar do presente estudo que será realizado nesta Instituição e que não obterá ganhos financeiros com a sua participação, sendo, entretanto ressarcido com transporte nos dias e horários designados para as avaliações.

Assinatura ou Digital do Voluntário (se aplicável) _____ Data _____

Nome da APC _____ Assinatura da APC _____ Data _____

Nome do Responsável (se aplicável) _____ Assinatura do Responsável _____ Data _____

OBS: Foi entregue ao voluntário uma cópia deste TCLE contendo na íntegra todas as informações aqui descritas e necessárias e o modo de uso do produto.

13 ANEXOS

ANEXO 1 Escala de Fototipos de Fitzpatrick

Tipo	Cor	Sensibilidade	Reação	MED
I	Branca clara (olhos e cabelos claros)	Extremamente sensível	Sempre queima Nunca bronzeia	0,85
II	Branca	Muito sensível	Sempre queima Bronzeia minimamente	1
III	Morena clara	Sensível	Queima moderadamente Bronzeia moderadamente	1,3
IV	Morena escura	Pouco sensível	Queima pouco Bronzeia sempre	1,75
V	Parda	Pouco sensível	Raramente queima Bronzeia sempre	2,3
VI	Negra	Insensível	Nunca queima Pigmenta sempre	4,6

Fonte: Escala adaptada - Fitzpatrick TB: Soleil et peau. J Med Esthet 1975; 2: 33034.

ANEXO 2 Escala de Leitura do ICDRG

Leitura da ICDRG	Resultado	Grau
Lesão ausente	Negativo (-)	Zero
Eritema leve	Duvidoso (?)	01
Eritema nítido	Positivo (+)	02
Eritema+edema + pápulas	Positivo (++)	03
Eritema+edema + pápulas + vesículas	Positivo (+++)	04

Fonte: Escala adaptada - RYCROFT, R. J. G. et al. Textbook of contact dermatitis. 3rd. ed. Berlim: Springer-Verlag, p. 1114, 2001.

ANEXO 3 Interpretação de resultados de positividade
Tabela: Avaliação detalhada de reação.

Descrição	Interpretação
Sem alterações cutâneas.	Teste negativo.
Eritema leve.	Não há evidência de sensibilização- teste negativo.
Eritema palpável. Edema/infiltrado moderado. Pápulas vesículas poucas ou ausentes.	Reação de sensibilização fraca- teste positivo.
Infiltrado forte. Pápulas em grande quantidade. Vesículas presentes.	Reação de sensibilização forte- teste positivo.
Vesículas coalescentes. Bolhas. Ulceração.	Reação de sensibilização extrema- teste positivo.
Inflamação limitada à área exposta. Nenhuma infiltração. Pequenas petéquias. Pústulas. Eflorescências diferentes de pápulas ou vesículas.	Reação por irritante primário- teste de sensibilização negativo.

Fonte: Escala adaptada – SPIEWAK, R. Patch Testing for Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis. The Open Allergy Journal, 2008, 1, 42-51.