



**MEDCIN INSTITUTO DA PELE**

pesquisa clínica

e conceitos em

dermatologia

---

**EN1933-13 AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA.**

---

**...: RELATÓRIO FINAL :...**

**PRODUTO:**

PROTETOR DIÁRIO SYM SEM FRAGRÂNCIA

**PROTOCOLO REFERÊNCIA:**

EN1933-13 AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA - Versão v01\_30.09.2013.

**CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA:**

Medcin Instituto da Pele Ltda.

Av. Dr. Carlos de Moraes Barros, 304,

Vila Campesina – Osasco – SP

CEP: 06023-000

**PATROCINADOR:**

SANTHER - FÁBRICA DE PAPEL SANTA TEREZINHA S/A

Rodovia Capitão Barduino, km 98 – Bairro Curitibaanos.

Bragança Paulista – SP

CEP: 12924-840

**Versão v01\_20.11.2013**

## 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 .....                                    | 6  |
| 8  | METODOLOGIA .....                                  | 8  |
| 9  | RESULTADOS E DISCUSSÃO .....                       | 11 |
| 10 | CONCLUSÃO .....                                    | 15 |
| 11 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                   | 16 |
| 12 | APÊNDICES .....                                    | 17 |
|    | ANEXOS .....                                       | 21 |

## 1 RESUMO DO ESTUDO

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Código do Estudo</b>                                             | EN1933-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Nome do Produto Investigacional</b>                              | PROTETOR DIÁRIO SYM SEM FRAGRÂNCIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Código(s) de Referência do(s) Produto(s) investigacional(is)</b> | DSF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Fabricante do Produto Investigacional</b>                        | SANTHER - FÁBRICA DE PAPEL SANTA TEREZINHA S/A<br>Rodovia Capitão Barduino, km 98 – Bairro Curitibaanos.<br>Bragança Paulista - SP<br>CEP: 12924-840<br>Telefone: (11) 4481-8480                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Lote do Produto</b>                                              | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Objetivo do Estudo</b>                                           | Comprovar a ausência de potencial de irritação (irritabilidade dérmica primária e acumulada) e alergia (sensibilização) do produto investigacional.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Método</b>                                                       | O estudo é realizado em condições maximizadas, onde apósitos contendo o produto são aplicados no dorso dos voluntários para comprovação da ausência do potencial de irritação e alergia. As leituras são realizadas conforme escala de leitura preconizada pelo International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG). As avaliações dermatológicas são realizadas no início e final do estudo, ou quando houver indício de positividade ou evento adverso. |
| <b>Descrição da População</b>                                       | Foram incluídos 55 voluntários de ambos os sexos, de acordo com os critérios de inclusão e não inclusão para realização do estudo.<br><br>Destes 54 finalizaram o estudo.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Área de aplicação</b>                                            | Dorso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Duração do Estudo</b>                                            | 30.09.2013 à 07.11.2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Investigador Principal</b>                                       | Dra. Flávia A. S. Addor<br>Médico Dermatologista, MD<br>CRM 66.293 - SP<br>Link do currículo lattes: <a href="http://lattes.cnpq.br/9990828408978915">http://lattes.cnpq.br/9990828408978915</a>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Considerações Éticas e Garantia de Qualidade</b>                 | O estudo foi conduzido em acordo com as diretrizes das Boas Práticas Clínicas e a Norma NBR ISO/IEC 17025 /2005. A garantia de qualidade é executada em cada etapa do método.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Resultados</b>                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Após o período do estudo de Irritabilidade Dérmica Primária e Acumulada, nenhum dos 55 voluntários que completaram esta etapa apresentou reação cutânea;</li> <li>• Após o período do estudo de Sensibilização Dérmica, nenhum dos 54 voluntários que completaram esta etapa, apresentou reação cutânea.</li> </ul>                                                                                                  |
| <b>Conclusão</b>                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Primária;</li> <li>• Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Acumulada;</li> <li>• Não foi observado potencial de Sensibilização Dérmica.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                       |

## 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 196/ 1996). 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. Ensaios 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, 2012).

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/IEC 17025 /2005, que especifica os requisitos gerais para a avaliação da competência de laboratórios de ensaios e calibrações.

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 através de Ensaio de Compatibilidade.

### **5 PERÍODO DO ESTUDO**

O período de estudo foi de 30.09.2013 à 07.11.2013.

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

### **6 SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS**

#### **6.1 Amostragem Populacional**

Foram incluídos 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**

- Idade entre 18 a 70 anos;
- Fototipos: I, II, III e IV (conforme escala adaptada Fitzpatrick – Anexo 1);
- Pele da região de teste íntegra;
- Concordância em obedecer aos procedimentos do ensaio e comparecer à clínica nos dias e horários determinados para as avaliações médicas e para aplicação e leitura dos apósitos;
- Entendimento, concordância e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

### 6.3 Critérios de Não Inclusão

- Gestação e lactação;
- Previsão de banho de mar, piscina ou banheira durante a realização do estudo;
- Prática de esportes aquáticos;
- Uso de drogas antiinflamatórias 30 dias e/ou imunossupressora por até três meses antes da seleção;
- Doenças que causam supressão da imunidade, tais como Diabetes, HIV, etc.;
- Antecedentes pessoais de atopia;
- História de sensibilização ou irritação a produtos tópicos;
- Patologias cutâneas ativas (locais e/ ou disseminadas) que possam interferir nos resultados do estudo;
- Uso de novas drogas e/ ou cosméticos durante o experimento;
- Reatividade cutânea;
- Participação anterior em um estudo com o mesmo produto em teste;
- Voluntários que apresentam imunodeficiência congênita ou adquirida conhecidas;
- Histórico clínico relevante ou atual evidência de abuso de álcool ou outras drogas;
- Histórico conhecido ou intolerância suspeita a qualquer ingrediente dos produtos em estudo (produtos em teste ou comparadores);
- Profissionais diretamente envolvidos na realização do presente estudo.

### 6.4 Identificação do voluntário

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. As amostras recebidas tinham a seguinte identificação em sua rotulagem:

Tipo de produto: Protetor Diário Feminino

Código da amostra: DSF

Validade: 07.08.2015

Lote: N.A

Orçamento: Orç\_0889-13\_v01

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

Código do estudo: EN1933-13

Tipo de estudo: Compatibilidade

MEDCIN INSTITUTO DA PELE LTDA

Telefone: (011) 3654-5357

## 7.2 Preparo e aplicação do produto investigacional

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

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

- Produtos não rinsáveis (enxaguáveis) foram aplicados puros, sem diluição.
- Produtos rinsáveis foram aplicados diluídos a 5% em solução fisiológica ou óleo mineral, de acordo com a solubilidade.
- Produtos voláteis foram aplicados puros, sem diluição. O "patch" que contém produto volátil foi aplicado no voluntário após 5 segundos, no máximo, da aplicação do referido produto no apósito;
- Produtos que serão comercializados na forma de aerosol foram aplicados antes da adição do gás propelente, sendo solicitado desta forma para a empresa Patrocinadora.
- Produtos à base de cera, como por exemplo, batons, foram aquecidos em banho-maria até temperatura de fusão para posterior aplicação no apósito. Após preparo estes produtos foram aplicados nos apósitos na quantidade de 0,02 mL.
- Produtos na forma de pó foram aplicados diluídos a 50% em óleo mineral. Após preparo estes produtos foram aplicados nos apósitos na quantidade de 0,02 g.
- Produtos sólidos de higiene pessoal, como absorventes, lenços umedecidos e fraldas descartáveis, foram cortados previamente em forma de quadrado (1cm<sup>2</sup>). Após preparo estes produtos são aplicados diretamente sobre os apósitos.
- O "patch" que contém esmalte foi aplicado no voluntário após a secagem deste produto no apósito. O tempo de secagem considerado é de 15 a 20 minutos.
- Tinturas foram aplicadas diluídas à 12% em solução fisiológica. Após preparo estes produtos foram aplicados nos apósitos na quantidade de 0,02 mL.

## 7.3 Equipamentos

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

#### 7.4 Suprimentos

- Solução fisiológica;
- Óleo mineral;
- Pipeta pasteur;
- Seringas p/ insulina 100U;
- Luva;
- 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 leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os voluntários do estudo foram avaliados clinicamente e selecionados segundo os critérios de inclusão e não inclusão.

Confirmada a inclusão, a pele do voluntário 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 (48 h), os apósitos foram retirados e a região será avaliada pela assistente de pesquisa clínica. Nos casos de indício de positividade (item 10.4), realizou-se uma nova leitura após 30 minutos de repouso, e, em caso de permanência deste indício, o voluntário foi 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 um 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<br>-IDP- | Intervalo | Avaliação.<br>-IDP- | Intervalo | Avaliação.<br>-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, o voluntário foi orientado a retirar a fita adesiva do dorso, descartá-la e retornar na próxima data agendada.

Nos casos de indício de positividade, a assistente de pesquisa realizou uma nova leitura após 30 minutos de repouso, e, em caso de permanência deste indício, o voluntário foi 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<br>-IDA-                  | Intervalo | Avaliação e<br>Reaplicação<br>-IDA- | Intervalo | Avaliação e<br>Reaplicação<br>-IDA- |
|        | D8                                  | D9        | D10                                 | D11       | D12                                 |
| Sem. 2 | Avaliação e<br>Reaplicação<br>-IDA- | Intervalo | Avaliação e<br>Reaplicação<br>-IDA- | Intervalo | Avaliação e<br>Reaplicação<br>-IDA- |
|        | D15                                 | D16       | D17                                 | D18       | D19                                 |
| Sem. 3 | Avaliação e<br>Reaplicação<br>-IDA- | Intervalo | Avaliação e<br>Reaplicação<br>-IDA- | Intervalo | Avaliação<br>-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, produto teste e controles, em áreas que não foram ocluídas anteriormente. Conforme Tabela 3 os voluntários retornaram para as avaliações seguintes (48 e 72 h).

Nos casos de indício de positividade, a assistente de pesquisa realizou uma nova leitura após 30 minutos de repouso, e, em caso de permanência deste indício, o voluntário foi 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<br>-SD- | Intervalo | Avaliação<br>-SD- | Avaliação<br>-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. O voluntário compareceu ao Instituto nos horários estipulados para reavaliações, assim como comunicou o uso de algum medicamento ou realização de algum tratamento durante o estudo.

#### 8.4 Procedimentos adotados em caso de positividade

Em caso de constatação de positividade pelo médico investigador, a aplicação da amostra em questão foi suspensa e o voluntário submetido a um re-teste. Para estas situações, o formulário de evento adverso foi preenchido até a finalização do evento.

O formulário foi preenchido usando tabela de interpretação de resultados (Anexo 3).

##### 8.4.1 Re-teste

Consistiu na aplicação de um apósito semi-oclusivo contendo a amostra que causou suspeita de positividade em área virgem no dorso ou antebraço do voluntário.

Caso a reação fosse classificada de intensidade leve, a reaplicação da amostra seria realizada no mesmo dia da identificação da reação. Se for moderada ou intensa, esta aplicação seria realizada em no mínimo 48 h. A leitura do re-teste foi realizada após 24 h da reaplicação. O resultado foi classificado de acordo com a escala de leitura do *ICDRG* (Anexo 2).

A conclusão do potencial irritante ou sensibilizante do produto foi interpretada de acordo com a categoria do produto, forma de uso e número de voluntários que apresentaram a positividade.

## 9 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos no estudo 55 voluntários, destes, 54 finalizaram o estudo.

### 9.1 Irritabilidade Dérmica Primária e Acumulada

Os voluntários 04 e 48 não compareceram na visita D8, ambos, por motivos pessoais não relacionados ao estudo, contudo não houve prejuízo aos dados referentes a esta fase.

Após o período do estudo de Irritabilidade Dérmica Primária e Acumulada, nenhum dos 55 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                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | Faltou |   | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 05                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 06                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 07                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 08                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 09                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 10                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 11                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 12                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 13                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 14                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 15                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 16                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 17                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 18                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 19                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 20                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 21                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 22                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 23                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 24                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | - | -      | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |

| 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 |
| 25                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 26                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 27                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 28                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 29                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 30                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 31                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 32                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 33                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 34                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 35                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 36                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 37                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 38                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 39                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 40                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 41                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 42                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 43                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 44                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 45                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 46                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 47                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 48                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | Faltou |    | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 49                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 50                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 51                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 52                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 53                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 54                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |
| 55                                                        | -   | - | -  | - | -   | - | -  | -      | -  | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - | -   | - |

## 9.2 Sensibilização Dérmica

A voluntária 28 não retornou a partir da visita D38 e foi retirada do estudo.

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                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 13                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 14                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 15                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 16                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 17                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 18                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 19                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 20                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 21                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 22                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 23                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 24                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 25                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 26                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 27                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 28                                                        | Perda de Seguimento |   |     |   |     |   |
| 29                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 30                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 31                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 32                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 33                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 34                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 35                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 36                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 37                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 38                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 39                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 40                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 41                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 42                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 43                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 44                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 45                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 46                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 47                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 48                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 49                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |
| 50                                                        | -                   | - | -   | - | -   | - |

| <b>Dias de avaliações dos sítios após aplicação dos apósitos</b> |           |   |     |   |     |   |
|------------------------------------------------------------------|-----------|---|-----|---|-----|---|
| <b>Vol.</b>                                                      | <b>SD</b> |   |     |   |     |   |
|                                                                  | D36       |   | D38 |   | D39 |   |
|                                                                  | A         | B | A   | B | A   | B |
| 51                                                               | -         | - | -   | - | -   | - |
| 52                                                               | -         | - | -   | - | -   | - |
| 53                                                               | -         | - | -   | - | -   | - |
| 54                                                               | -         | - | -   | - | -   | - |
| 55                                                               | -         | - | -   | - | -   | - |

**Tabela 6:** Legenda de sítios e apósitos.

| <b>Sítios</b> | <b>Apósitos</b>   |
|---------------|-------------------|
| A             | Controle Negativo |
| B             | Produto Testado   |

## 10 CONCLUSÃO

O produto **PROTETOR DIÁRIO SYM SEM FRAGRÂNCIA**, cujo estudo foi patrocinado pela empresa **SANTHER - FÁBRICA DE PAPEL SANTA TEREZINHA S/A**, foi avaliado no período de 30.09.2013 a 07.11.2013, sob o seguinte protocolo de estudo clínico:

- EN1933-13 AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA - Versão v01\_30.09.2013.

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 **SANTHER - FÁBRICA DE PAPEL SANTA TEREZINHA S/A**, 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 66.293

**Gerente de pesquisa  
responsável pelo estudo:**



**Christiane Monteiro Agelune**

Biomedica

CRBM 20015

## 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+A.cosmeticos](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+A.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/IEC 17025**: Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaios e calibração. Rio de Janeiro, 31 out. 2005.
- 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 196, de 10 de outubro de 1996**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, nº 201, 16 out. 1996, Seção 1, p. 21082.
- 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](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](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f93341804042c0cc8db3ad89c90d54b4/boaspraticas_americas.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 23 fev. 2011.
- RIETSCHER 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)



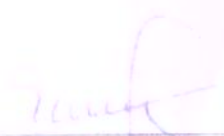
Bragança Paulista, 16 de Setembro de 2013

**Fabricante do produto:** Santher – Fábrica de papel Santa Terezinha S/A

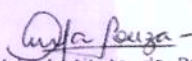
**Nome Oficial do Produto:** Protetor Diário Sym sem Fragrância

**Código do Produto:** DSF

**Composição:** Fibras de celulose, polietileno, não tecido de polipropileno, adesivo, papel siliconado e papel.



d'Artagnan Silva Oliveira  
Gerente P&D/Qualidade/Meio Ambiente  
CRQ. 04337435 IV Região



Medcin Instituto da Pele

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

| <b>NÚMERO<br/>DE<br/>INCLUSÃO</b> | <b>NÚMERO DE<br/>CADASTRO DO<br/>VOLUNTÁRIO</b> | <b>INICIAIS</b> | <b>SEXO<br/>F (Feminino)<br/>ou<br/>M (Masculino)</b> | <b>IDADE</b> |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|--------------|
| 1                                 | 6737                                            | DULCS           | F                                                     | 62           |
| 2                                 | 23958                                           | ERIVF           | M                                                     | 49           |
| 3                                 | 733                                             | WANDC           | F                                                     | 63           |
| 4                                 | 26438                                           | SUELS           | F                                                     | 24           |
| 5                                 | 10753                                           | LEONS           | F                                                     | 62           |
| 6                                 | 12616                                           | EVANA           | F                                                     | 44           |
| 7                                 | 76                                              | RITAS           | F                                                     | 34           |
| 8                                 | 12800                                           | VENEF           | F                                                     | 58           |
| 9                                 | 19429                                           | ALINS           | F                                                     | 26           |
| 10                                | 7562                                            | VIVAM           | F                                                     | 64           |
| 11                                | 12776                                           | MARIL           | F                                                     | 58           |
| 12                                | 19718                                           | ODETO           | F                                                     | 65           |
| 13                                | 18727                                           | LOURS           | F                                                     | 57           |
| 14                                | 28430                                           | JOCEA           | F                                                     | 56           |
| 15                                | 20874                                           | ROSAO           | F                                                     | 38           |
| 16                                | 24793                                           | PRISS           | F                                                     | 31           |
| 17                                | 22350                                           | MARIS           | F                                                     | 46           |
| 18                                | 28372                                           | CLEOJ           | F                                                     | 30           |
| 19                                | 20875                                           | SOLAS           | F                                                     | 37           |
| 20                                | 8973                                            | MARIS           | F                                                     | 45           |
| 21                                | 214                                             | SANDC           | F                                                     | 37           |
| 22                                | 25934                                           | SIMOL           | F                                                     | 43           |
| 23                                | 21421                                           | PRISX           | F                                                     | 22           |
| 24                                | 9880                                            | RAQUM           | F                                                     | 31           |
| 25                                | 23002                                           | IEDAC           | F                                                     | 57           |
| 26                                | 20108                                           | HELER           | F                                                     | 55           |
| 27                                | 19336                                           | LUCIC           | F                                                     | 35           |
| 28                                | 28377                                           | ELENP           | F                                                     | 22           |
| 29                                | 27378                                           | AMANF           | F                                                     | 24           |
| 30                                | 23315                                           | ANAPG           | F                                                     | 25           |
| 31                                | 15953                                           | EDINM           | F                                                     | 27           |
| 32                                | 18709                                           | SIMOS           | F                                                     | 31           |
| 33                                | 28442                                           | RAFAO           | M                                                     | 31           |

| NÚMERO DE INCLUSÃO | NÚMERO DE CADASTRO DO VOLUNTÁRIO | INICIAIS | SEXO<br>F (Feminino)<br>ou<br>M (Masculino) | IDADE |
|--------------------|----------------------------------|----------|---------------------------------------------|-------|
| 34                 | 9923                             | VALMD    | M                                           | 49    |
| 35                 | 25293                            | DUCEB    | F                                           | 34    |
| 36                 | 27219                            | EMILS    | F                                           | 36    |
| 37                 | 27863                            | ANAMS    | F                                           | 46    |
| 38                 | 9425                             | EVADF    | F                                           | 47    |
| 39                 | 28404                            | MARCS    | M                                           | 39    |
| 40                 | 22727                            | MARIS    | F                                           | 31    |
| 41                 | 11575                            | ROSAO    | F                                           | 50    |
| 42                 | 5789                             | EUSAF    | F                                           | 61    |
| 43                 | 26595                            | LEONF    | F                                           | 25    |
| 44                 | 26594                            | EDILF    | F                                           | 56    |
| 45                 | 21386                            | MARIO    | F                                           | 52    |
| 46                 | 2596                             | LUCIP    | F                                           | 59    |
| 47                 | 28401                            | TAISB    | F                                           | 59    |
| 48                 | 23706                            | HELIA    | M                                           | 57    |
| 49                 | 261                              | HELIG    | F                                           | 61    |
| 50                 | 27915                            | MERCS    | F                                           | 41    |
| 51                 | 28345                            | CRISA    | F                                           | 33    |
| 52                 | 28451                            | NATAS    | F                                           | 31    |
| 53                 | 3288                             | ANGEL    | F                                           | 43    |
| 54                 | 27738                            | ROSEO    | F                                           | 38    |
| 55                 | 21773                            | SILVH    | F                                           | 44    |



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

| TÍTULO DO PROTOCOLO: AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DERMICA PRIMARIA, IRRITABILIDADE DERMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DERMICA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                              |           |                              |                              | PN:                          |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|-------|--------|--------|-------|---|------------------------------|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|------------------------------|---|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|------------------------------|---|-----------|--|--|--|--|---|-----------|--|--|--|--|---|------------------|-----------|------------------|------------------|------------------|--|--|
| INICIAIS DO VOLUNTÁRIO:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |           |                              |                              | Nº. Voluntário:              |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| <p>Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar a segurança de produtos de uso tópico, 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.</p> <p>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 apóstolos contendo o produto estudado e controle serão colocados em seu dorso com uma fita adesiva tipo Micropore®.</p> <p>Este estudo tem 06 semanas de duração, com avaliações periódicas. Você deverá retornar para a troca dos apóstolos e fita adesiva 03 vezes por semana durante 03 semanas e aguardar o intervalo de 15 a 30 minutos para nova 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:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                              |           |                              |                              |                              |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| <table border="1"><thead><tr><th>Sem.</th><th>Segunda</th><th>Terça</th><th>Quarta</th><th>Quinta</th><th>Sexta</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Dorso: Aplicação e Resepição</td><td>Intervalo</td><td>Dorso: Avaliação e Resepição</td><td>Dorso: Avaliação e Resepição</td><td>Dorso: Avaliação e Resepição</td></tr><tr><td>2</td><td>Dorso: Avaliação e Resepição</td><td>Intervalo</td><td>Dorso: Avaliação e Resepição</td><td>Intervalo</td><td>Dorso: Avaliação e Resepição</td></tr><tr><td>3</td><td>Dorso: Avaliação e Resepição</td><td>Intervalo</td><td>Dorso: Avaliação e Resepição</td><td>Intervalo</td><td>Dorso: Avaliação e Resepição</td></tr><tr><td>4</td><td colspan="5">Intervalo</td></tr><tr><td>5</td><td colspan="5">Intervalo</td></tr><tr><td>6</td><td>Dorso: Aplicação</td><td>Intervalo</td><td>Dorso: Avaliação</td><td>Dorso: Avaliação</td><td>Dorso: Avaliação</td></tr></tbody></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                              |           |                              |                              | Sem.                         | Segunda | Terça | Quarta | Quinta | Sexta | 1 | Dorso: Aplicação e Resepição | Intervalo | Dorso: Avaliação e Resepição | Dorso: Avaliação e Resepição | Dorso: Avaliação e Resepição | 2 | Dorso: Avaliação e Resepição | Intervalo | Dorso: Avaliação e Resepição | Intervalo | Dorso: Avaliação e Resepição | 3 | Dorso: Avaliação e Resepição | Intervalo | Dorso: Avaliação e Resepição | Intervalo | Dorso: Avaliação e Resepição | 4 | Intervalo |  |  |  |  | 5 | Intervalo |  |  |  |  | 6 | Dorso: Aplicação | Intervalo | Dorso: Avaliação | Dorso: Avaliação | Dorso: Avaliação |  |  |
| Sem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Segunda                      | Terça     | Quarta                       | Quinta                       | Sexta                        |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dorso: Aplicação e Resepição | Intervalo | Dorso: Avaliação e Resepição | Dorso: Avaliação e Resepição | Dorso: Avaliação e Resepição |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dorso: Avaliação e Resepição | Intervalo | Dorso: Avaliação e Resepição | Intervalo                    | Dorso: Avaliação e Resepição |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dorso: Avaliação e Resepição | Intervalo | Dorso: Avaliação e Resepição | Intervalo                    | Dorso: Avaliação e Resepição |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Intervalo                    |           |                              |                              |                              |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Intervalo                    |           |                              |                              |                              |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dorso: Aplicação             | Intervalo | Dorso: Avaliação             | Dorso: Avaliação             | Dorso: Avaliação             |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| <p>Os intervalos entre as aplicações dos apóstolos devem cumprir 48 horas, no entanto, intervalos de no máximo 72 horas serão permitidos em casos excepcionais e devidamente justificados uma única vez.</p> <p>Durante os estudos não se deve mexer nem molhar os apóstolos (no banho, através de banhos de piscina ou se expor diretamente ao sol). É necessário evitar o uso de produtos tópicos novos durante o período de avaliação, ou produto seja colocado no mercado com segurança, diminuindo a chance de que diversas pessoas venham a ter algum tipo de reação desconhecida, prejudicando 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 e vale-compra para uso em rede credenciada.</p> <p>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 apóstolo em novo local no dorso ou antebraço, e será retirado após 24 horas da aplicação para leitura. Este procedimento chama-se re-teste.</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                              |           |                              |                              |                              |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| <p>Neste estudo poderão ser aplicados em suas costas até no máximo 60 produtos, e dentre esses, podem aparecer cremes hidratantes, maquiagens, esmaltes, shampoo, condicionadores, cremes para cabelo, desodorantes, demaquilantes, protetores solares, esfoliantes corporais e faciais, lenços umedecidos, absorventes íntimos, etc.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Você não obterá nenhum benefício financeiro e à saúde ao utilizar este produto, pois este é um produto cosmético, no entanto, com a sua utilização 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 e vale-compra para uso em rede credenciada.</p> <p>Se por motivo decorrente deste estudo, você necessitar de assistência médica ou esclarecimento, favor entrar em contato com a equipe médica da MEDCIN: Rua Adílio Delanina, 178, Vila Campesina. Telefone: (0XX11) 5055-3849. Horário das 08:00 às 18:00 hs. Fora deste horário ligue no telefone de atendimento 24hs (0XX11) 99867-2768.</p> <p>O médico investigador se compromete a cumprir com os itens IV3 da Res. 466/12.</p> |                              |           |                              |                              |                              |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |           |                              |                              |                              |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              |           |                              |                              |                              |         |       |        |        |       |   |                              |           |                              |                              |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |                              |           |                              |           |                              |   |           |  |  |  |  |   |           |  |  |  |  |   |                  |           |                  |                  |                  |  |  |

## ANEXOS

### ANEXO 1 Escala de Fototipos de Fitzpatrick

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

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

| <b>Leitura da ICDRG</b>             | <b>Resultado</b> | <b>Grau</b> |
|-------------------------------------|------------------|-------------|
| 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.<br>Edema/infiltrado moderado.<br>Pápulas vesículas poucas ou ausentes.                                                              | Reação de sensibilização fraca- teste positivo.                  |
| Infiltrado forte.<br>Pápulas em grande quantidade.<br>Vesículas presentes.                                                                            | Reação de sensibilização forte- teste positivo.                  |
| Vesículas coalescentes.<br>Bolhas.<br>Ulceração.                                                                                                      | Reação de sensibilização extrema- teste positivo.                |
| Inflamação limitada à área exposta.<br>Nenhuma infiltração.<br>Pequenas petéquias.<br>Pústulas.<br>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.