

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

PRODUTO	INOVATTA TOALHA BOBINA FOLHA SIMPLES
EMPRESA PROPRIETÁRIA	FÁBRICA DE PAPEL SANTA THEREZINHA – SANTHER
ENDEREÇO	RODOVIA CAPITÃO BARDUÍNO, KM98 BAIRRO CURITIBANOS BRAGANÇA PAULISTA CEP: 12924-840 CNPJ N° 61.101.895/0004-98

NATUREZA DO ESTUDO: AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

INÍCIO DO ESTUDO	17/02/2014
TÉRMINO DO ESTUDO	28/03/2014
EMIÇÃO DO RELATÓRIO	08/04/2014

CENTRO INVESTIGADOR	CENTRO PAULISTA DE PESQUISA E AVALIAÇÃO DERMATOCOSMÉTICA.
	AVENIDA PRESTES MAIA, 1544 VILA GUIOMAR SANTO ANDRÉ/SP CEP: 09071-000

INVESTIGADOR	CARLOS D'APP. SANTOS MACHADO FILHO MÉDICO DERMATOLOGISTA
---------------------	---

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

ÍNDICE	PAG.
1. INTRODUÇÃO.....	03
2. OBJETIVO.....	06
3. ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS DA PESQUISA (ASPECTOS ÉTICOS E METODOLÓGICOS).....	06
4. PRODUTO TESTADO.....	06
5. METODOLOGIA.....	06
a) Número de sujeitos da pesquisa.....	06
b) Critérios específicos de inclusão e exclusão.....	07
c) Locais de aplicação do produto em estudo.....	07
d) Condições experimentais relativas à aplicação do produto em estudo.....	07
e) Cronologia do estudo.....	08
f) Critérios de avaliação.....	09
6. RESULTADOS.....	11
7. CONCLUSÃO.....	16
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
ANEXO 1 FÓRMULA DO PRODUTO TESTADO.....	18
ANEXO 2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO POTENCIAL ALERGÊNICO.....	19

AValiação da Ausência do Potencial de Irritabilidade Dérmica Primária, Irritabilidade Dérmica Acumulada e Potencial Alérgico de um Produto Cosmético Após Repetidas Aplicações Sob Apósitos em Seres Humanos.

1. INTRODUÇÃO

O Termo “alérgeno” vem do grego *allos* (estranho) + *ergon* (energia) + *gennao* (produzir), sendo mencionado como a capacidade de uma substância em induzir uma *REAÇÃO DIFERENTE*. Esta reação “diferente” é a resposta inflamatória, que pode ser descrita como o produto final de um conjunto bem orquestrado de reações e processos, envolvendo células, tecidos e enzimas ativadas, que tem por finalidade básica reparar injúrias causadas por agentes internos ou externos e foi caracterizado por Celsius na Roma antiga pelos quatro sinais clássicos (os quatro “OR”): calor, tumor, rubor e ardor (DUPIS & BENEZRA 1982).

Deve-se distinguir, contudo, os termos dermatite alérgica e dermatite por irritação. Embora a sintomatologia dos dois processos seja muitas vezes bastante similar, nos processos irritativos (DIC – dermatite irritativa por contato) ocorre uma resposta inflamatória local não imunológica que pode se desenvolver a partir de uma única ou várias exposições ao agente causador e depende exclusivamente da intensidade da exposição e de seu potencial irritativo (LANDMAN E COL. 1990, ALANKO E HANNUKSELA 1998).

A dermatite por irritação é a mais freqüente causa de dermatoses, sendo o número de casos reportados maior que a soma dos casos de dermatite alérgica, fotoalergia e dermatite fototóxica juntos.

O processo de irritação é uma resposta inflamatória local, não imunológica, que segue a uma única ou múltiplas aplicações de uma determinada substância ou mistura sobre a mesma área da pele. Resumidamente, o processo de inflamação pela exposição a um agente irritante dá-se pela liberação de histamina pelos mastócitos da região afetada. A histamina, que é um potente vasodilatador, produz eritema visível e aumenta a permeabilidade vascular (resultando em maior aporte de líquidos, e conseqüentemente o aparecimento de edema), permitindo às células migrar para a região afetada (quimiotaxia das células polimorfonucleares). Estas células podem então migrar ao longo dos capilares e atingir a região irritada (IVERSEN & KRAGBALLE 1997, WAKEM & GASPARI 2000, HARRIS 2003).

Muitos fatores afetam a habilidade da pele em reagir a irritantes externos. A maioria destes fatores participa do complexo processo de resposta inflamatória por um mecanismo ainda não muito elucidado, no qual o sistema do complemento tem papel importante, sendo alguns deles: especificidade das misturas ou compostos irritantes; concentração, forma e quantidade do agente

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

irritante; superfície exposta; duração da exposição; frequência da exposição; tempo de intervalo entre as exposições; pureza do agente de agente; estabilidade do agente; propriedades físicas e químicas do agente; veículo transportando o irritante; adequamento do contato com a pele; umidade e temperatura; hidratação do extrato córneo e da epiderme; absorção percutânea; alterações no extrato córneo; espessamento da pele; habilidade da pele em reagir; pH; fatores pessoais como: idade, sexo, raça, desordens epidérmicas associadas, distúrbios neurológicos, uso de medicamentos.

Deve-se considerar, contudo que, embora mais de um fator possa determinar a ocorrência, as irritações por contato no geral são preveníveis através de medidas profiláticas de higiene e segurança: uso de produtos puros e aprovados nas formulações, eliminação de contaminantes nos processos de manipulação e envase e uso de equipamentos de proteção quando manipulando substâncias potencialmente perigosas (tanto no ambiente de trabalho quanto doméstico: serviços de limpeza pesada, jardinagem, pintura, etc).

No geral, a maior parte dos agentes irritantes pode ser enquadrada em algum dos grupos abaixo: produtos de limpeza (sabões, detergentes, solventes orgânicos, abrasivos mecânicos); emulsificantes, agentes umectantes, tensoativos, detergentes; água; álcalis (sabões, cimento, cal, soda, plastificantes); ácidos (ác. clorídrico, sulfúrico, nítrico, acético, oxálico); óleos (lubrificantes, de limpeza, de corte); solventes orgânicos (querosene, benzeno, Clorofórmio); agentes oxidantes (peróxido de hidrogênio, óxido de etileno, persulfato de amônia); substâncias químicas diversas (aldeídos, sais); fatores mecânicos e físicos (calor, frio, vapor, alta e baixa umidade, luz UV, fricção); agentes redutores (tioglicolatos, sulfeto de hidrogênio, aldeídos); plantas (mostarda, cascas de cítricos, espinhos); animais (abelhas, peixes); medicamentos (violeta de genciana, anthranol).

No caso da dermatite alérgica por contato (DAC), é necessária a preexistência de susceptibilidade genética, um indivíduo imunocompetente (embora haja relatos de que pacientes alérgicos podem desenvolver DAC) e, obviamente, o contato prévio com o agente alergênico, também denominado agente sensibilizante, capaz de ser absorvido transepidermicamente e induzir a produção de anticorpos específicos (HARRIS 2003).

Para haver a manifestação da alergia, é necessária a pré-exposição à substância alergênica, de forma que se desenvolva um sistema linfóide. Esta substância alergênica pode ser

AValiação DA AUSêNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DêRMICA PRIMária, IRRITABILIDADE DêRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

uma molécula antigênica, que sozinha é capaz de induzir uma resposta imune, ou um hapteno, molécula pequena capaz de permear o estrato córneo, e que precisa se associar a moléculas maiores para a formação de anticorpos específicos (WAKEM & GASPARI 2000, HARRIS 2003).

Ocorrendo o contato com o antígeno ou a formação do conjugado com hapteno e permeação na derme, haverá o reconhecimento pelo sistema imune e a proliferação e disseminação dos linfócitos efetores específicos e de memória. Após a produção destes anticorpos específicos, haverá a resposta inflamatória quando ocorrer um novo contato manifestando-se então a dermatite alérgica de contato.

Indivíduos atópicos, que apresentam cronicamente distúrbios dermatológicos caracterizados por prurido, freqüentemente encontram na alergia a causa de sua sintomatologia. Alguns agentes sensibilizantes, contudo, necessitam de um terceiro fator para tornarem-se ativos: a luz. Desta forma, tem-se um processo denominado Dermatite de Contato Fotoalérgica. Esta reação, contudo, não deve ser confundida com reação fotossistêmica, que ocorre por ocasião de alguns tratamentos medicamentosos que induzem uma maior sensibilidade do indivíduo ao Sol.

Nos processos de Dermatite de Contato Fotoalérgica (MARZULLI 7 MAIBACH 1996), encontramos duas situações distintas. Nas reações fotodinâmicas do tipo I, agente alergênico, após sofrer excitação pela radiação, torna-se reativo interagindo com as estruturas químicas da pele, enquanto nas reações fotodinâmicas do tipo II este agente excitado pode decair ao estado normal, transferindo sua energia para o oxigênio que será então o responsável pelos danos observados.

Quando um novo componente (matéria-prima) ou produto de higiene pessoal, perfumaria ou cosmético é desenvolvido, uma série de teste padrão é necessária para avaliar a alergenicidade e toxicidade dos novos componentes, de forma a minimizar a incidência de reações adversas nos consumidores.

Não há testes que simulem as manifestações neurológicas envolvidas com a inflamação (calor, dor, inchaço), mas há testes hábeis em avaliar as manifestações objetivas (eritema, edema, calor). Dentre estes testes, o teste de contato oclusivo (*patch test*) é aceito como um dos mais padronizados testes preditivos para a avaliação do potencial alergênico de componentes ou formulações (SHERETZ 2002).

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

2. OBJETIVO

Avaliar a ausência do potencial irritante primário, irritante acumulado e alergênico de um produto cosmético. De acordo com o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2012 o estudo realizado dá sustentação aos dizeres na embalagem do produto: **“Dermatologicamente Testado e/ou Clinicamente Testado”**.

3. ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS DA PESQUISA (ASPECTOS ÉTICOS E METODOLÓGICOS)

A etapa de avaliação clínica de segurança descrita foi precedida pela análise minuciosa da formulação, denominada “Avaliação Pré-clínica”, que compreende a:

1) Avaliação do produto final ou ingrediente objeto de avaliação de segurança, quanto a parâmetros de caracterização, finalidade e aplicação compreendida na definição de cosméticos estabelecida pela resolução ANVISA RDC nº 04 de 31 de janeiro de 2014;

2) Determinação prévia do potencial de risco do produto, considerando-se as informações técnicas prestadas pelo fabricante e/ou importador do produto ou matéria-prima;

3) Avaliação do potencial de reações adversas devido ao uso inadequado ou acidental do produto.

Com a realização desta avaliação prévia, o risco da pesquisa foi considerado mínimo. Esse estudo foi fundamentado em documentos nacionais e internacionais que emanam declarações e diretrizes que envolvem pesquisas conduzidas em humanos.

4. PRODUTO TESTADO

INOVATTA TOALHA BOBINA FOLHA SIMPLES (CÓDIGO: ITS00), fórmula qualitativa descrita no anexo 01 deste relatório, número de identificação interna do Centro de Estudos CEPAD (Centro Paulista de Pesquisa e Avaliação Dermatocosmética) **PD14.040**.

5. METODOLOGIA

a) Número de sujeitos da pesquisa

Um total de 50 voluntários participou do estudo para a comprovação da ausência de irritabilidade dérmica primária, irritabilidade dérmica acumulada e alergenicidade.

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

b) Critérios específicos de inclusão e exclusão

Os critérios específicos de inclusão, definidos pelo protocolo, foram: sexo masculino e feminino; fototipo (Fitzpatrick): I a IV; idade entre 18 e 75 anos.

Foram excluídos durante a fase de seleção os voluntários que apresentaram quaisquer das seguintes características: marcas cutâneas sobre a área experimental que possam interferir com a avaliação da reação da pele (problemas de pigmentação, elementos de cicatriz, pilosidade superdesenvolvida, efélides, nevus em grande quantidade, queimadura do sol); mulheres gestantes ou lactantes; portadores de imunodeficiências; transplantados renais, cardíacos ou hepáticos; alérgicos ao níquel, esparadrapos, álcool; histórico de reatividade a produtos da mesma categoria de produtos testados; dermatografismo; hiper-reatividade cutânea; antecedentes de atopia; presença de eritema solar no sítio de aplicação devido à exposição intensa ao sol, no mês anterior ao estudo; reação eczematóide ainda visível, escara ou sequela de pigmentação de testes anteriores sobre a área experimental; previsão de exposição intensiva ao sol ou lâmpadas UV durante o período do teste; usuários de medicamentos sistêmicos ou tópicos como corticóides, anti-histamínicos, imunossupressores ou retinóides; tratamento com radiação UVA ou UVB até um mês antes do início do estudo; antecedentes de patologias agravadas ou desencadeadas pela radiação ultravioleta; antecedentes de câncer de pele; uso de drogas fotossensibilizantes ou fototóxicas; uso de vitamina A ácida e derivados nos 3 meses antecedentes ao início do estudo e previsão de vacinação durante a realização do estudo ou vacinação até quinze dias antes do estudo.

c) Locais de Aplicações do Produto em Estudo

A área experimental foi o dorso, localizada na 7ª vértebra da coluna. Sendo aplicado na fase de irritabilidade dérmica primária e acumulada no lado direito da coluna e na fase de sensibilização do lado esquerdo da coluna.

d) Condições Experimentais Relativas à Aplicação do Produto em Estudo

O produto foi aplicado tal e qual em uma quantidade de 0,2 ml em apósito oclusivo de 1cm², devidamente identificado e fixado com fita adesiva hipoalergênica. A aplicação e a remoção dos apósitos foram realizadas pelo técnico encarregado do estudo e as avaliações dermatológicas foram realizadas pelo Investigador Responsável de acordo com o cronograma descrito a seguir. Durante todo o estudo, os voluntários foram observados no sentido de se garantir que as condições de exclusão estavam sendo mantidas.

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

e) Cronologia do Estudo

O protocolo do estudo de segurança foi realizado em 5 semanas sendo, 3 semanas seguidas de aplicação do apósito, 01 semana de descanso e 1 semana de aplicação final do apósito. A execução do estudo clínico e aplicação do apósito foi dividido em fases:

e1) Estudo de segurança (50 voluntários)

As visitas são padronizadas de acordo com as fases de segurança preconizadas pela ANVISA (guia de segurança 2012:

Irritabilidade Dérmica Primária: duração de 1 semana (fase de indução)

- Visita 01 – aplicação do apósito;
- Visita 02 – remoção do apósito e avaliação dermatológica após 30 minutos.

Irritabilidade Dérmica Acumulada: 2 semanas (fase de indução): Após aplicação do apósito na visita 02:

- Visita 03: remoção do apósito e avaliação dermatológica após 30 minutos. Aplicação de um novo apósito após avaliação médica;
- Visita 04: remoção do apósito e avaliação dermatológica após 30 minutos. Aplicação de um novo apósito após avaliação médica;
- Visita 05: remoção do apósito e avaliação dermatológica após 30 minutos. Aplicação de um novo apósito após avaliação médica;
- Visita 06: remoção do apósito e avaliação dermatológica após 30 minutos. Aplicação de um novo apósito após avaliação médica;
- Visita 07: remoção do apósito e avaliação dermatológica após 30 minutos. Aplicação de um novo apósito após avaliação médica;
- Visita 08: remoção do apósito e avaliação dermatológica após 30 minutos. Aplicação de um novo apósito após avaliação médica;
- Visita 09: remoção do apósito e avaliação dermatológica após 30 minutos. Agendamento para a semana de descanso.

Sensibilização/Alergenicidade (fase de desafio): A pesquisa da alergenidade foi realizada em 01 semana.

- Visita 10: aplicação do produto sob apósito em uma área virgem delimitada;

AValiação DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

- Visita 11: remoção do apósito após 48 h de contato e avaliação dermatológica 30 minutos após a remoção da fita adesiva; aplicação de um novo adesivo;
- Visita 12: remoção do apósito após 48 h de contato e avaliação dermatológica 30 minutos após a remoção da fita adesiva; sem aplicação de adesivos;
- Visita 13: avaliação dermatológica final para observações de possíveis reações e/ou irritações após 72 horas.

f) Critérios de Avaliação

O exame da pele nas regiões experimentais foi efetuado pelo médico dermatologista ou pelo técnico responsável. O exame foi realizado no ambulatório, visualmente, sob luz padronizada do tipo “luz do dia”, antes e após 30 minutos +/- 5 minutos de cada aplicação. Paralelamente aos exames clínicos, cada voluntário foi questionado sobre as eventuais sensações de desconfortos sentidas. Os resultados são expressos principalmente sob a forma de dados descritivos e, sendo assim, não justifica um tratamento estatístico. Se o produto testado nesta condição experimental apresentar uma boa compatibilidade cutânea, por extrapolação, ele não deverá apresentar riscos para a saúde quando utilizado nas condições normais de uso.

A expressão dos resultados do exame cutâneo e do questionário é aquela definida para este tipo de estudo de acordo com o procedimento correspondente em caso de reação:

- Os principais sinais avaliados visualmente são anotados, a saber: eritema, edema, vesícula, bolha, pápula, crosta, ressecamento, discromia.
- A intensidade do eritema e do edema é avaliada de acordo com a escala original de 3 pontos: leve, moderada e severa.
- O aspecto do eritema é definido como: difuso, pontudo.
- A importância da quantidade das vesículas é avaliada de acordo com uma escala ordinal de 2 pontos: 1 vesícula (01 ponto) 2 vesículas ou mais (02 pontos).
- As pápulas, as bolhas e as maculas são enumeradas.
- As crostas, ressecamento e discromia são descritas.
- As principais sensações de desconforto são descritas, a saber: aquecimento, formigamento, prurido (coceira), contrações dolorosas, queimação.
- A intensidade das sensações de desconforto são avaliadas de acordo com uma escala ordinal de 3 pontos: leve, moderada e severa.

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

O médico dermatologista ou o técnico responsável anotou todo sinal clínico ou toda sensação de desconforto descrita, sua localização, sua duração, seu prazo de aparição em relação à aplicação dos produtos, sua frequência, sua intensidade, sua evolução, o tratamento medicamentoso eventualmente adotado, a imputabilidade dos produtos: nula, duvidosa, provável, manifesta.

Os resultados são expressos de forma descrita para os sinais revelados visualmente ou as sensações de desconforto e a porcentagem de voluntários nos quais são observadas é calculada.

São considerados para a verificação da compatibilidade cutânea dos produtos a testar, todos os voluntários incluídos, que tenham sido objetivo de no mínimo um exame pós-aplicação, na data prevista ou em outra previamente agendada. A interpretação dos resultados do exame cutâneo e do questionário é aquela definida para este tipo de estudo conforme o procedimento correspondente. É classificado de acordo com a intensidade das reações:

Reações	Classificação de Compatibilidade Cutânea			
	Muito boa	Boa	Média	Ruim
Eritema, Pápula, Ressecamento, Sensações de desconforto e Edema	0-9% dos voluntários	10%-15% dos voluntários	16%-49% dos voluntários	50%-100% dos voluntários
Em casos de dias isolados (apenas 1 dia de reação) independente do número de voluntário, considerar classificação como boa.				
Reações	Boa	Média	Ruim	
Vesícula, Bolha, Crosta e Discromia	0-9% dos voluntários	10%-25% dos voluntários	26%-100% dos voluntários	

Quadro 01: Classificação de reações alérgicas. Critério de classificação para aceitabilidade cutânea.

A avaliação das áreas é realizada segundo a escala do Grupo Internacional Investigador de Dermatites de Contato (IRCDG) 10, conforme apresentado no quadro 2:

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

REAÇÃO OBSERVADA	RESULTADO	ANOTADO
nenhuma reação observada	negativo	0
eritema leve	duvidoso	?
eritema definido, sem edema	positivo	+
eritema definido, edema definido, pápulas, vesículas	positivo	++
eritema definido, edema definido, formação de vesículas confluentes	positivo	+++

Quadro 2: Avaliação segundo IRCDG

Em função da natureza e da importância dos sinais clínicos ou das sensações de desconforto observadas, o investigador pode, entretanto ser levado a subclassificar ou sobreclassificar o produto em relação ao presente quadro de avaliação.

No caso de suspeita de alergia, aos produtos testados, um teste complementar pode ser requisitado e efetuado após consentimento do Patrocinador; por exemplo: enquête alergológica (patch teste) para pesquisar o(s) ingrediente(s) responsável(eis) ou confirmação da reação da pele ao(s) produto(s) envolvido(s) (teste aberto).

A interpretação dos resultados é feita de forma relativa no que se refere à base de dados interna do centro investigador e/ou, considerando-se a grande variabilidade interindividual do ser humano às respostas da pele, a um ou vários produtos de referência (fornecidos pelo Patrocinador ou pelo centro investigador) pertencendo à mesma categoria que o(s) produto(s) a estudar.

6. RESULTADOS

a) Informações Gerais

De acordo com a metodologia de estudo no critério de inclusão foram incluídos voluntários com fototipo - Fitzpatrick (cor da pele) de II à IV, com idades entre 32 e 57 anos. Os voluntários foram esclarecidos quanto ao ensaio clínico e seus procedimentos, subsequente, os mesmos preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE anexo 2) para a confirmação de sua participação no estudo. O TCLE foi assinado e datado pelos voluntários no dia da inclusão do estudo clínico.

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

b) Avaliação de Irritabilidade Dérmica Primária – Fase de Indução

Referência	V1	V2
01	0	0
02	0	0
03	0	0
04	0	0
05	0	0
06	0	0
07	0	0
08	0	0
09	0	0
10	0	0
11	0	0
12	0	0
13	0	0
14	0	0
15	0	0
16	0	0
17	0	0
18	0	0
19	0	0
20	0	0
21	0	0
22	0	0
23	0	0
24	0	0
25	0	0
26	0	0
27	0	0
28	0	0
29	0	0
30	0	0
31	0	0
32	0	0
33	0	0
34	0	0
35	0	0
36	0	0
37	0	0
38	0	0
39	0	0
40	0	0
41	0	0
42	0	0
43	0	0
44	0	0
45	0	0
46	0	0
47	0	0
48	0	0
49	0	0
50	0	0

Tabela 01 – Irritabilidade Primária

Legenda:

0 = ausência de sinais clínicos e / ou sensações de desconfortos.

+ = reação ou sensação de desconforto.

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

Na fase de indução não foram observadas reações ou sensações nos voluntários avaliados nas visitas (V1 e V2). O produto apresentou uma compatibilidade cutânea muito boa após única aplicação.

c) Avaliação da Irritabilidade Acumulada – Fase de Indução

REFERÊNCIA	AVALIAÇÃO CLÍNICA							
	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
01	0	0	0	0	0	0	0	0
02	0	0	0	0	0	0	0	0
03	0	0	0	0	0	0	0	0
04	0	0	0	0	0	0	0	0
05	0	0	0	0	0	0	0	0
06	0	0	0	0	0	0	0	0
07	0	0	0	0	0	0	0	0
08	0	0	0	0	0	0	0	0
09	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	0	0	0

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

47	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	0	0
49	0	0	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 02: Irritabilidade Dérmica Acumulada

Legenda:

0 = ausência de sinais clínicos e / ou sensações de desconfortos.

+ = reação ou sensação de desconforto.

Nas fase de indução (02 e 03 semana) não foram observadas reações ou sensações nos voluntários avaliados nas visitas (V3 á V10). O produto apresentou uma compatibilidade cutânea muito boa após repetidas aplicações.

d) Avaliação de Alergenicidade – Fase de Desafio

REFERÊNCIA	AVALIAÇÃO CLÍNICA		
	FASE DESAFIO		
	V11	V12	V13
01	0	0	0
02	0	0	0
03	0	0	0
04	0	0	0
05	0	0	0
06	0	0	0
07	0	0	0
08	0	0	0
09	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0
18	0	0	0
19	0	0	0
20	0	0	0
21	0	0	0
22	0	0	0
23	0	0	0
24	0	0	0
25	0	0	0
26	0	0	0
27	0	0	0
28	0	0	0
29	0	0	0
30	0	0	0
31	0	0	0
32	0	0	0
33	0	0	0

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

34	0	0	0
35	0	0	0
36	0	0	0
37	0	0	0
38	0	0	0
39	0	0	0
40	0	0	0
41	0	0	0
42	0	0	0
43	0	0	0
44	0	0	0
45	0	0	0
46	0	0	0
47	0	0	0
48	0	0	0
49	0	0	0
50	0	0	0

Tabela 03 – Potencial Alergênico

Legenda:

0 = ausência de sinais clínicos e / ou sensações de desconfortos.

+ = reação ou sensação de desconforto.

Na fase de desafio não foram observadas reações ou sensações nos voluntários avaliados nas visitas (V11 á V13). O produto apresentou uma compatibilidade cutânea muito boa após repetidas aplicações.

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

7. CONCLUSÃO

Nas condições em que a amostra do produto **INOVATTA TOALHA BOBINA FOLHA SIMPLES** da empresa **FÁBRICA DE PAPEL SANTA THEREZINHA – SANTHER** foi testada, não apresentou irritações ou sensação de desconforto nos voluntários avaliados. O produto apresentou compatibilidade cutânea muito boa após única e repetidas aplicações referente ao protocolo de estudo.

O produto foi considerado aprovado para uso tópico desde que estritamente observadas as orientações de sua rotulagem no decorrer da aplicação, como orientado pelo fabricante.

Este estudo, de acordo com o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da Agência de Vigilância Sanitária / Ministério da Saúde, dá sustentação aos dizeres na embalagem do produto: **“Dermatologicamente Testado e/ou Clinicamente Testado”**.



Prof. Dr. Carlos D'App S. Machado Filho
Investigador
CRM 24578

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALANKO, K.; HANNUKSELA, M.; Mechanisms of drug reactions in Skin reactions to drugs, H.I.Maibach et all. Eds., CRC Press LLC, Boca Raton, 1998, 17-24.

DUPIS, G.; BENEZRA, C.; Allergic contact to simple chemicals: a molecular approach. C.D.Calnan e H.I. Maibach eds., Marcell Dekker Inc, New York, 1982, 183p.

FISHER, A.A. Contact Dermatitis. 2nd. ed. Philadelphia, Lea&Febiger, 1995.

HARRIS, M. I. N. C. Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento. Editora Senac, São Paulo, 2003.

IVERSEN, L.; KRAGBALLE, K.; Eicosanoids in inflammatory and imonological skin disorders *in* Skin immune system: Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology, J.D.Bos ed., CRC Press, LLC, Boca Raton , 1997, 227-237.

LANDMAN, G.; FARMER, E.R.; HOOD, A.F.The inflamatory response *in* Irritant contact dermatitis, E.M. Jackson e R.Goldner eds., Marcel Dekker inc., 1990, New York, 3-40.

MARZULLI, F. AND MAIBACH, H. Photoirritation (Phototoxicity, Phototoxic Dermatitis) Chapter 16 in Dermatotoxicology, 5th Ed., Francis and Taylor, Washington, 1996.

SHEREZTZ, E.F. Patch testing made easy – Allergen contact digest, ALLERDERM ed., Petaluma, CA, 2002.

WAKEM, P; GASPARI, A.A.; Mechanisms Allergic and Irritant contact dermatitis in Biochemical modulations of skin reactions: Transdermals, topics, cosmetics.A.F.Kydonieus e J.J. Wille eds., CRC Press LLC, Boca Raton, 2000, 45-106.

AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

ANEXO 01 – FORMULA DO PRODUTO TESTADO



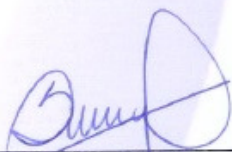
Bragança Paulista, 04 de Fevereiro de 2014

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

Nome Oficial do Produto: INOVATTA Toalha Bobina Folha Simples

Código do Produto: ITS 00

Composição: Produto produzido com 100% Fibras Virgens (Celulose) não transgênicas.



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



AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.

ANEXO 02 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Inciso 11-11 da Resolução n.º 196, de 10.10.1996

CNS466, de 12.12.2012

Do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde

NOME DO ESTUDO: “AVALIAÇÃO DA AUSÊNCIA DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E POTENCIAL ALERGÊNICO DE UM PRODUTO COSMÉTICO APÓS REPETIDAS APLICAÇÕES SOB APÓSITOS EM SERES HUMANOS.”

Eu,....., portador do RG n.º, comanos, concordo em participar deste estudo, após ter sido adequadamente esclarecido através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e pelas explicações dadas pelo meu médico, seguirei com rigor às recomendações por ele feitas.

Fui informado que a minha participação é voluntária e que posso me retirar do estudo, em qualquer momento. Dou permissão de acesso às informações do meu prontuário médico e fotografias aos representantes do laboratório patrocinador, às Autoridades Regulatórias e ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Declaro ter recebido uma cópia do presente termo de consentimento.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO	DATA
	/ /

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL PELA OBTENÇÃO DO TERMO	DATA
	/ /