

EN16-1061-03 AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA.

...: RELATÓRIO FINAL :...

PRODUTO:

SULLEG ELEGANTE PAPEL TOALHA INTERFOLHADO FOLHA DUPLA 2.400 FOLHAS

PROTOCOLO REFERÊNCIA:

EN16-1061-03_AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA_VERSÃO V01_22.03.2017.

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA:

Medcin Instituto da Pele Ltda.
Rua Atílio Delanina, 178.
Vila Campesina – Osasco - SP
CEP: 06023-070

PATROCINADOR:

BRASWELL PAPEL E CELULOSE LTDA.
Av. Dr. Roberto Moreira, 2369
Recanto dos Pássaros – Paulínia – SP
CEP: 13148-000

Versão v01_15.05.2017

ÍNDICE

1	RESUMO DO ESTUDO	3
2	INTRODUÇÃO	4
3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E GARANTIA DE QUALIDADE	5
4	OBJETIVO	5
5	PERÍODO DO ESTUDO	5
6	SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS	5
7	MATERIAIS	7
8	METODOLOGIA	8
9	RESULTADOS	10
10	CONCLUSÃO	14
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	15
12	APÊNDICES	16
13	ANEXOS	20

1 RESUMO DO ESTUDO

Código do Estudo	EN16-1061-03
Nome do Produto Investigacional	SULLEG ELEGANTE PAPEL TOALHA INTERFOLHADO FOLHA DUPLA 2.400 FOLHAS
Código(s) de Referência do(s) Produto(s) investigacional(is)	01016101
Fabricante do Produto Investigacional	BRASWELL PAPEL E CELULOSE LTDA.
Lote do Produto	161206931500
Objetivo do Estudo	Comprovar a ausência de potencial de irritação (irritabilidade dérmica primária e acumulada) e alergia (sensibilização) do produto investigacional.
Método	O estudo foi realizado em condições maximizadas, onde apósitos contendo o produto foram aplicados no dorso dos voluntários para comprovação da ausência do potencial de irritação e alergia. As leituras foram realizadas conforme escala de leitura preconizada pelo <i>International Contact Dermatitis Research Group</i> (ICDRG). As avaliações dermatológicas foram realizadas no início e final do estudo, ou se houvesse indício de positividade ou evento adverso.
Descrição da População	Nº de voluntários triados = 55; Nº de voluntários incluídos = 55; Nº de voluntários que completaram o estudo = 53; Nº de voluntários com dados utilizados na conclusão = 53.
Área de aplicação	Dorso
Duração do Estudo	27.03.2017 à 04.05.2017
Investigador Principal	Dr. Sérgio Schalka Médico dermatologista CRM 70.148 - SP Link do currículo lattes: http://lattes.cnpq.br/5104492141816914
Considerações Éticas e Garantia de Qualidade	O estudo foi conduzido em acordo com as diretrizes das Boas Práticas Clínicas e a Norma NBR ISO 9001:2008, que especifica os requisitos para sistemas de gestão da qualidade.
Resultados	• Após o período do estudo de Irritabilidade Dérmica Primária e Acumulada, nenhum dos 53 voluntários que completaram esta etapa apresentou reação cutânea; • Após o período do estudo de Sensibilização Dérmica, nenhum dos 53 voluntários que completaram esta etapa, apresentou reação cutânea.
Conclusão	• Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Primária; • Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Acumulada; • Não foi observado potencial de Sensibilização Dérmica.

2 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E GARANTIA DE QUALIDADE

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

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

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

4 OBJETIVO

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

5 PERÍODO DO ESTUDO

O período de estudo foi de 27.03.2017 à 04.05.2017

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

6 SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

6.1 Amostragem Populacional

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

6.2 Critérios de Inclusão

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

6.3 Critérios de Não Inclusão

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

6.4 Identificação dos voluntários

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

7 MATERIAIS

7.1 Identificação do produto investigacional

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

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

Código do estudo: EN16-1061-03

Tipo de estudo: Compatibilidade

MEDCIN INSTITUTO DA PELE LTDA.

Telefone: (011) 3683-5357

7.2 Preparo e aplicação do produto investigacional

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

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

- Produto sólido, foi cortado previamente em forma de quadrado (1cm²) e aplicado diretamente sobre o apósito.

7.3 Equipamentos

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

7.4 Suprimentos

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

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

8 METODOLOGIA

No primeiro dia de estudo, após 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 dos voluntários foi limpa com compressa de gaze e solução fisiológica no local onde os apósitos foram aplicados.

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

8.1 Irritabilidade Dérmica Primária (IDP)

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

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

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

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

Tabela1: Cronograma do estudo de Irritabilidade Dérmica Primária.

	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
	D1	D2	D3	D4	D5
Sem. 1	Dorso: Avaliação Clínica e Aplicação -IDP-	Intervalo	Dorso: Leitura. -IDP-	Intervalo	Dorso: Leitura. -IDP-

8.2 Irritabilidade Dérmica Acumulada (IDA)

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

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

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

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

Tabela 2: Cronograma do estudo de Irritabilidade Dérmica Acumulada.

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

8.3 Sensibilização Dérmica (SD)

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

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

Tabela 3: Cronograma do estudo de Sensibilização Dérmica.

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

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

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

9 RESULTADOS

Foram triados e selecionados 55 voluntários, destes, 53 finalizaram o estudo.

Dois voluntários (números de inclusão: 12 e 36) desistiram de participar do estudo na visita 04 (D8). Os voluntários entraram em contato telefônico para informar a desistência e afirmaram que foi por motivos pessoais não relacionados ao estudo.

Sendo assim, 55 voluntários foram incluídos e selecionados, e 53 finalizaram as etapas de Irritação Dérmica Primária, Dérmica Acumulada e Sensibilização Dérmica.

9.1 Irritabilidade Dérmica Primária e Acumulada

Não houve leitura no dia 14/04/2017 (visita 09 –D19) devido ao feriado nacional brasileiro, porém os voluntários foram orientados a retirar o apósito do dorso e descartá-lo e caso houvesse alguma intercorrência deveriam entrar em contato com o Instituto. A alteração no cronograma de leituras não prejudicou os dados referentes a essa fase.

Após o período do estudo de Irritabilidade Dérmica Primária e Acumulada, nenhum dos 53 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	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	Desistente.									
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Feriado

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					
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
36		-	-	-	-	-	-	-	Desistente.																
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					

9.2 Sensibilização Dérmica

Após o período do estudo de Sensibilização Dérmica, nenhum dos 53 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	Desistente.					
12	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-
36	Desistente.					
37	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-
41	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-

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

Tabela 6: Legenda de sítios e apósitos.

Sítios	Apósitos
A	Controle Negativo
B	Produto Testado

10 CONCLUSÃO

O produto **SULLEG ELEGANTE PAPEL TOALHA INTERFOLHADO FOLHA DUPLA 2.400 FOLHAS**, cujo estudo foi patrocinado pela empresa **BRASWELL PAPEL E CELULOSE LTDA.**, foi avaliado no período de 27.03.2017 à 04.05.2017, sob o seguinte protocolo de estudo clínico:

- EN16-1061-03_AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, IRRITABILIDADE DÉRMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA_VERSÃO V01_22.03.2017.

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

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

Este relatório destina-se exclusivamente ao uso interno e regulatório da empresa **BRASWELL PAPEL E CELULOSE LTDA.**, não sendo permitida sua divulgação para qualquer veículo de comunicação sem a expressa autorização do autor.

Investigador Principal

Dr. Sérgio Schalka

Médico dermatologista

CRM 70.148 - SP

Gerente de pesquisa:

Patrícia Camarano Pinto Bombarda

Farmacêutica - Bioquímica

CRF 44.770

Garantia da Qualidade

David Sá Filho

Químico

CRQ 04402151

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. 2 ed. Brasília, 2012. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/cosmeticos!/ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cvU_2CbEdFAIexhfi!/?1dmy&urile=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/inicio/cosmeticos/publicacao+cosmeticos/guia+para+avaliacao+de+seguranca+de+produtos+cosmeticos>. Acesso em: 31 jan. 2013.
- AGRUP, G. **Sensitization induced by patch testing**. Br. J. Dermatology, v. 80, n. 10, p. 631-634, Oct. 1968. PMID: 5682860.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO 9001:2008** Sistema de Gestão da Qualidade. 2008 ed. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas, 2008. 30 p.
- BASKETTER, D. A.; REYNOLDS, F. S.; YORK, M. **Predictive Testing in contact Dermatitis: Irritant Dermatitis**. Clin. Dermatology, v. 15, n. 4, p. 637-644, July/Aug. 1997. PMID: 9255475.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, nº 12, 13 jun. 2013, Seção 1, p. 59.
- FARAGE M. A. et al. **Evaluation of lotion formulations on irritation using the modified forearm-controlled application test method**. Skin Res Technology, v. 13, n. 3, p. 268-279, Aug. 2007. PMID: 17610648.
- FISHER, A. A. **Contact Dermatitis**, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. ISBN 0-8126-0971-6.
- FITZPATRICK TB: **Soleil et peau**. J Med Esthet 1975; 2: 33034.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1)**. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1 mai. 1996. Disponível em <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2011.
- JACKSON, E. M.; GOLDNER, R. **Irritant Contact Dermatitis**. New York: Marcel Dekker, INC, 1990. ISBN-13:9780824782887.
- KLIGMAN, A. M.; WOODING, W. M. **A method for the measurement and evaluation of irritants of human skin**. J Invest Dermatology, v. 49, n. 1, p. 78-94, July 1967. PMID: 6029460.
- MAIBACH, H. I., EPSTEIN, W. L. **Predictive patch testing for sensitization and irritation**. Toxicology and Applied Pharmacology, v. 7, p. 39-43, 1965. Suplemento 2.
- MAIBACH, H. I.; MARZULLI, F. N. **Dermatotoxicology**. 7th ed. Florida: CRC Press. 2007. ISBN: 9780849397738.
- ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE / ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas**. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica. República Dominicana, 2-4 mar. 2005. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f93341804042c0cc8db3ad89c90d54b4/boaspraticas_americas.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 23 fev. 2011.
- 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)

FICHA TÉCNICA – LINHA PROFISSIONAL

CÓDIGO DO PRODUTO: 01016101 - SULLEG ELEGANTE PTI FD 2.400FL

DESCRIÇÃO DO PRODUTO: SULLEG ELEGANTE PAPEL TOALHA INTERFOLHADO FOLHA DUPLA 2.400 FOLHAS

Ficha Técnica	
Características de produto	Padrão
Gramatura	2* 20 g/m²
Resistência tração longitudinal (seco)	330 gf/ 15mm
Resistência tração transversal (seco)	250 gf/ 15mm
Resistência tração longitudinal (úmido)	100 gf/ 15mm
Resistência tração transversal (úmido)	28 gf/ 15mm
Largura (folha)	21,0 cm
Comprimento	20 cm
Metragem total	504 mts
Peso unitário médio por maço	336 g
Peso da caixa c/ produto	4.423g
Variação média de peso	3,00%
Embalagem	Caixas com 2.400 Folhas
Composição: 100% de fibras celulósicas	

A amostragem é realizada nos produtos acabados dentro das instalações da empresa.

Obs: o comprimento e largura de rolo mencionados acima são valores mínimos, podem ter 1% a mais de acréscimo.

Recomendação

Armazenar no pacote original. Não armazene este produto em ambientes úmidos, com fortes odores (próximo a químicos) e/ou não seguros.

ATENÇÃO: Esta versão está sob controle de revisões apenas quando consultada na base do SIGB. Para impressões ou distribuições eletrônica considerar o documento como Cópia Informativa. Consultar antes a Lista Mestra.

Distribuição Autorizada e Controlada	
ARQUIVO	ITCQ 23 REV00
PÁGINA	1 DE 1
Autorização Eletrônica	RD

\\192.168.8.5\IT - Procedimentos de Trabalho\AREAS DE APOIO\CQ\Linha Profissional FT

Rosana Velloso
Medcin Instituto da Pele

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

NÚMERO DE INCLUSÃO	NÚMERO DE CADASTRO DO VOLUNTÁRIO	INICIAIS	SEXO F (Feminino) ou M (Masculino)	IDADE	Fototipo
1	1059	ROSAJ	F	58	III
2	23053	ELDAL	F	49	II
3	35992	LIDIS	F	61	II
4	36244	ELENB	F	67	III
5	27452	MARCR	F	49	III
6	34684	MARIS	F	62	III
7	8715	ANTOM	M	51	III
8	27239	MARIM	F	63	III
9	21422	FERNR	M	43	IV
10	21421	PRISX	F	26	III
11	35168	GILDC	F	67	III
12	42087	FABIO	F	37	II
13	19900	CELIS	F	60	II
14	10787	VERAS	F	66	III
15	34742	EVA-A	F	64	III
16	32376	MARIF	F	48	III
17	20507	ROSIC	F	49	III
18	30373	MARIF	F	33	III
19	6418	MARIS	F	61	II
20	10766	MARIS	F	50	IV
21	8170	MARIJ	F	61	III
22	19534	IRENM	F	65	III
23	2745	GILDD	F	47	II
24	42633	CLEIB	F	65	III
25	37389	SUELA	F	54	III
26	41666	MARIS	F	63	III
27	25098	TANIA	F	45	III
28	21406	MARCA	M	64	IV
29	19518	ZILDA	F	69	III
30	38829	MARIN	F	64	III

NÚMERO DE INCLUSÃO	NÚMERO DE CADASTRO DO VOLUNTÁRIO	INICIAIS	SEXO F (Feminino) ou M (Masculino)	IDADE	Fototipo
31	28992	JOSEN	M	68	III
32	9216	MARIS	F	69	III
33	41485	NEUSJ	F	52	III
34	28743	MIRIS	F	51	III
35	34895	OTILS	F	69	III
36	36061	VERAG	F	58	III
37	9425	EVA-F	F	51	III
38	35853	SANDD	F	44	III
39	39708	CELIR	F	57	III
40	31656	LUCIS	F	55	III
41	39057	ANTOA	F	33	III
42	33006	CONCT	F	56	III
43	33007	GABRT	F	18	II
44	42653	LILIO	F	29	II
45	35787	ANA-B	F	34	III
46	25745	IGORB	M	23	III
47	25742	GETUO	M	62	II
48	36122	DANIM	F	35	III
49	1815	CRENP	F	47	III
50	41526	ANTOS	F	50	III
51	21773	SILVM	F	48	III
52	42652	DANIR	M	18	IV
53	39246	SUELN	F	56	III
54	29085	ANTOR	F	46	III
55	29123	ANTOS	M	64	IV

APÊNDICE C TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)

	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Patch Teste	1.130 F REV 00	Página 1 de 1
---	---	-------------------	------------------

TÍTULO DO PROTOCOLO: PN17-009 AVALIAÇÃO DE IRRITABILIDADE DERMICA PRIMARIA, IRRITABILIDADE DERMICA ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO DERMICA. **PN:** PN17-009

INICIAIS DO VOLUNTÁRIO:

(se primeiras letras do 1º nome; 1ª letra do último sobrenome)

Nº. Voluntário: _____

(se tagagem)

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

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

Este estudo tem 06 semanas de duração, com avaliações periódicas. Você deverá retornar para a troca dos adesivos e fita adesiva 03 vezes por semana durante 03 semanas e aguardar de 15 a 30 minutos para 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:

Sem.	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	
1	Avaliação Clínica Inicial e diagnóstico	Intervalo	Leitura e Reaplicação	Intervalo	Leitura e Reaplicação	
2	Leitura e Reaplicação		Leitura e Reaplicação		Leitura e Reaplicação	
3	Leitura e Reaplicação	Intervalo	Leitura e Reaplicação	Intervalo	Leitura e Reaplicação	
4	Leitura e Reaplicação		Leitura e Reaplicação		Leitura e Reaplicação	
5	Intervalo		Leitura e Reaplicação	Intervalo	Leitura e Reaplicação	
6	Intervalo		Leitura e Reaplicação		Leitura e Reaplicação	

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

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

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

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

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

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

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

Se por motivo decorrente deste estudo, você necessitar de assistência médica ou esclarecimento, favor entrar em contato com o médico investigador Dr. Sérgio Schalka/ Dra. Flávia Addor e/ou sua equipe médica da MEDICIN: Rua Atílio Delanina, 178, Vila Campesina. Telefone: (0XX11) 3654-3849 no horário das 06:00 as 18:00 hs. Fora deste horário ligue no telefone de atendimento 24hs (0XX11) 99867-2768. Se você tiver qualquer dúvida quanto aos aspectos éticos deste estudo, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Universidade São Francisco, Avenida São Francisco de Assis, 218 - Jardim São José, telefone (011) 2454-8961.

O médico investigador se compromete em cumprir a Res. 456/12 que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

O voluntário, _____, declara que

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

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

Nome da APC _____ Assinatura da APC _____ Data _____

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

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

13 ANEXOS

ANEXO 1 Escala de Fototipos de Fitzpatrick

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

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

ANEXO 2 Escala de Leitura do ICDRG

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

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

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

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

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