AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE PRIMÁRIA, ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA DE UM PRODUTO EM CONDIÇÕES CONTROLADAS E MAXIMIZADAS

RELATÓRIO FINAL

TIPO DE PRODUTO: Protetor solar
NOME DO PRODUTO: Safe Sea lotion SPF 50

CÓDIGO DO PRODUTO: 068468-01
CÓDIGO DO ESTUDO: All-S-23/05/2019-GRUPO-VERMELHO-IRRITABILIDADE-SENSIBILIZAÇÃO
CÓDIGO DO RELATÓRIO: All-S-RIPT-068468-01-05-19-RFV01-Rev01

DATA DO RELATÓRIO: 12/07/2019

PATROCINADOR: GLOBAL OPPORTUNITIES IMPORTACAO E EXPORTACAO LTDA
Rua Antônio de Lucca, 148 - Sala 101 - Centro
88811-503 - Criciúma - SP - Brasil
Telefone: 48 - 99152-4762

CENTRO DE PESQUISA: ALLERGISA PESQUISA DERMATO-COSMÉTICA LTDA
Av. Dr. Romeu Tórtima, nº 452/466 – Barão Geraldo
13084-791 – Campinas – SP – Brasil
Telefone: +55 (19) 3789-8600
Pesquisador responsável: Vivian Pessoto Rosa

ALLERGISA

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE PRIMÁRIA, ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA DE UM PRODUTO EM CONDIÇÕES CONTROLADAS E MAXIMIZADAS

RESUMO

NOME DO PRODUTO	Safe Sea lotion SPF 50
CÓDIGO DO PRODUTO	068468-01
CÓDIGO DO ESTUDO	All-S-23/05/2019-GRUPO-VERMELHO-IRRITABILIDADE-SENSIBILIZAÇÃO
CÓDIGO DO RELATÓRIO	All-S-RIPT-068468-01-05-19-RFV01-Rev01
OBJETIVO DO ESTUDO	Comprovar a ausência de potencial de irritabilidade primária, acumulada e sensibilização cutânea de um produto em condições maximizadas, com área de aplicação e quantidade controladas, acompanhado por médico dermatologista.
METODOLOGIA	O produto investigacional e o controle foram aplicados nos discos de papel filtro do teste de contato (*patch test*) e, em seguida, fixados no dorso (área escapular) direito ou esquerdo dos participantes da pesquisa. Período de Indução: As aplicações ocorreram às segundas, quartas e sextas-feiras, durante 3 semanas consecutivas. Quarenta e oito horas (48h), ou 72h (aos fins de semana), após a sua aplicação, o produto foi removido por técnicos treinados e foi realizada a avaliação do local para verificação de possíveis sinais clínicos. Período de Descanso: Após a indução seguiu-se um período de, no mínimo, 10 dias, no qual nenhum produto foi aplicado no dorso dos participantes. Período de Desafio (*Challenge Test*): Em seguida, iniciou-se o período de desafio. Uma única aplicação do produto foi realizada, seguida de leituras após 48h e 72h de sua fixação no dorso dos participantes. Foi realizada avaliação clínica dermatológica no início e no final do estudo e os participantes foram acompanhados por médico dermatologista durante todo o decorrer da pesquisa.
PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL	Vivian Pessoto Rosa
DURAÇÃO DO TESTE	6 semanas.
FREQUÊNCIA DE APLICAÇÃO	9 aplicações nas 3 primeiras semanas (período de indução). 1 aplicação na última semana (período de desafio).
ÁREA DE APLICAÇÃO	Dorso (Região Escapular)
NÚMERO DE PARTICIPANTES	63 participantes finalizaram o estudo.
DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO	Sexo feminino e masculino, faixa etária de 18 a 69 anos (média de 42 anos), fototipos II a IV.
ÉTICA	Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque, as solicitações regulatórias aplicáveis, incluindo a Resolução CNS n° 466/12, e no espírito das Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas e ICH E6: *Good Clinical Practice*).

RESULTADOS / CONCLUSÃO	Durante o estudo, nenhum participante apresentou sinais clínicos cutâneos relacionados ao produto. O produto não induziu processo de *irritabilidade cutânea primária* no grupo de estudo. O produto não induziu processo de *irritabilidade cutânea acumulada* no grupo de estudo. O produto não induziu processo de *sensibilização* cutânea no grupo de estudo. O produto foi considerado seguro nas condições avaliadas.

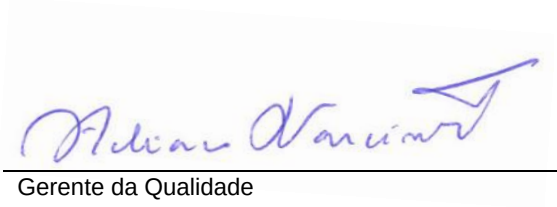
GARANTIA DA QUALIDADE

O estudo foi conduzido segundo a resolução CNS nº 466/2012, no espírito das Boas Práticas Clínicas e em conformidade com os Procedimentos Operacionais Padrão da Allergisa.

A qualidade dos dados é garantida tendo em vista que nossos colaboradores são treinados e capacitados de acordo com a pesquisa a ser realizada, nossos equipamentos são mantidos calibrados e os métodos utilizados são reconhecidos e/ou validados.

A Área de Garantia da Qualidade realiza auditoria do Sistema de Gestão e coloca-se à disposição para receber os nossos clientes para monitorias específicas de sua pesquisa.

A assinatura representativa do Sistema de Garantia da Qualidade significa que a pesquisa foi realizada conforme descrito acima.



Gerente da Qualidade
Heliara Lopes do Nascimento
12/07/2019

ALLERGISA

ÍNDICE

1. LISTA DE ABREVIATURAS 6
2. INTRODUÇÃO 7
3. OBJETIVO 8
4. PRODUTO INVESTIGACIONAL 8
4.1. Identificação 8
4.2. Aplicação do Produto 8
4.3. Armazenamento 9
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS APLICÁVEIS 9
5.1. Confidencialidade dos dados obtidos 9
5.2. Participantes da pesquisa 9
5.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 9
6. PERÍODO DO ESTUDO 10
7. PARTICIPANTES DA PESQUISA 10
7.1. Recrutamento dos Participantes da Pesquisa 10
7.2. Seleção e Admissão dos Participantes da Pesquisa 10
7.3. Descrição da População 10
7.4. Critérios de Inclusão 11
7.5. Critérios de Não Inclusão 11
7.6. Exigências Requeridas Durante o Estudo 12
7.7. Medicações e Tratamentos Concomitantes Proibidos 12
8. METODOLOGIA 13
8.1. Desenho do Estudo 13
8.2. Materiais e Equipamentos 13
8.3. Área de Estudo 14
8.4. Métodos e Critérios de Avaliação 14
8.5. Cronograma do Procedimento 16
8.6. Critérios e Procedimentos para Retirada de Participantes da Pesquisa 16
9. EVENTOS ADVERSOS 17
10. RESULTADOS 19
10.1. Aderência ao Estudo 19
10.2. Avaliação Clínica Dermatológica 19
11. CONCLUSÃO 23
12. REFERÊNCIAS 24
ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 25
ANEXO 2 GRUPO DE ESTUDO 32
ANEXO 3 INFORMAÇÕES DO PRODUTO 35

1. LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Av.	Avenida
BPC	Boas Práticas Clínicas
cm	Centímetro
CNH	Carteira Nacional de Habilitação
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRM	Conselho Regional de Medicina
Dr.	Doutor
Etc.	*Et Cetera*
g	Grama
h	Hora
ICDRG	Grupo Internacional Investigador de Dermatites de Contato
ICH	*International Conference on Harmonisation*
LTDA	Limitada
ml	Mililitro
Nº	Número
RG	Registro Geral
SP	São Paulo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

2. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, as indústrias de produtos de higiene pessoal, limpeza doméstica, cosméticos e perfumes têm crescido consideravelmente assim como o seu interesse no desenvolvimento de produtos seguros e eficazes. A criação do Código de Defesa do Consumidor, as exigências da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde e a própria concorrência levaram as indústrias a tomar atitudes mais cautelosas no que diz respeito à ação e aos benefícios dos seus produtos, procurando associar suas afirmações a trabalhos científicos.

A conscientização das indústrias e as exigências do consumidor e órgãos regulatórios resultaram na adoção de procedimentos por parte dos fabricantes de produtos de higiene pessoal, limpeza doméstica, cosméticos e perfumes que os levam a melhor conhecer seus produtos: a realização, antes da comercialização, de testes clínicos de segurança e eficácia, coordenados por médicos especialistas. Esses procedimentos oferecem à empresa mais segurança, credibilidade e confiança junto aos consumidores.

Uma vez que os produtos de higiene pessoal, limpeza doméstica, cosméticos e perfumes são de livre acesso ao consumidor, os mesmos devem ser seguros nas condições reais ou razoavelmente previsíveis de uso (Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da ANVISA). Para isso, as matérias primas utilizadas na fórmula do produto devem ser matérias primas com a segurança comprovada e cujo uso encontra-se consagrado na indústria. Além disso, a segurança da fórmula final deve ser testada antes de sua colocação no mercado (Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da ANVISA).

De acordo com as Boas Práticas Clínicas, Evento Adverso é qualquer ocorrência médica desfavorável ocorrida em um participante de investigação clínica que tenha utilizado um produto farmacêutico, mas não apresente obrigatoriamente uma relação causal com o tratamento (Conferência Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Farmacêuticos para Uso Humano – ICH).

O contato da pele com produtos de aplicação tópica, como é o caso dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, podem ocasionar diferentes tipos de reações. Entre essas reações cutâneas destacam-se a dermatite eczematosa de contato, urticária, acne e manchas (SAMPAIO & RIVITTI, 2000). Em geral, a dermatite de contato é decorrente de dois mecanismos: por irritação primária, pela ação de substâncias irritantes ou por sensibilização, na presença de algum componente alergênico.

Para avaliação do potencial irritativo e sensibilizante de um produto, uma série de variáveis deve ser levada em consideração: componentes da fórmula, concentração dos ingredientes, absorção, quantidade aplicada, estado da pele, modo e frequência de aplicação e o efeito cumulativo (DOOMS-GOOSSENS, 1993).

A permeabilidade da pele varia conforme a região do corpo, sendo que as pregas e a face são áreas de maior absorção. Quando aplicado sobre a pele, um produto terá maior ou menor absorção percutânea em função da sua concentração, tipo de veículo usado, área da superfície cutânea e tempo

de contato com a pele (ZATZ, 1995). Assim, algumas regiões do corpo são mais suscetíveis à ocorrência de irritação que outras.

As pesquisas realizadas com seres humanos são regulamentadas segundo leis bastante rígidas, com o objetivo de proteger e resguardar os indivíduos. Estas leis variam de acordo com o país. No Brasil, estas pesquisas são permitidas, desde que sigam os preceitos da Declaração de Helsinque e Resolução CNS n° 466/12 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2013).

As pesquisas para avaliação da segurança de produtos de higiene pessoal, limpeza doméstica, cosméticos e perfumes têm como objetivo confirmar a ausência de risco associado ao uso do produto.

As pesquisas de compatibilidade, realizadas através de *patch test*, buscam comprovar a ausência de eventos adversos durante o contato de produtos de higiene pessoal, limpeza doméstica, cosméticos e perfumes pela primeira vez na pele, comprovando assim que o mesmo é seguro para uso. Consistem de aplicações repetidas do produto na pele avaliando-se a não ocorrência de irritação ou sensibilização (KLIGMAN & WOODING, 1967; FISHER, 1995). Pode ser também comprovada a ausência de potencial fotoirritativo ou de fotoalergia.

3. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi comprovar a ausência de potencial de irritabilidade primária, acumulada e sensibilização cutânea de um produto em condições maximizadas, com área de aplicação e quantidade controladas, acompanhado por médico dermatologista.

4. PRODUTO INVESTIGACIONAL

As informações do produto, conforme declaradas pelo Patrocinador, estão descritas no Anexo 3. Uma amostra do produto foi catalogada e encontra-se em nossos arquivos, onde será mantida por um período de um mês.

4.1. Identificação

Tabela 1. Identificação do produto investigacional

Tipo de Produto	Nome do Produto	Código do Produto
Protetor solar	Safe Sea lotion SPF 50	068468-01

4.2. Aplicação do Produto

O produto-teste (na quantidade de 0,05g/cm²) foi aplicado na concentração de 100%, ou seja, na forma como encontrado.

O produto investigacional foi distribuído sobre um disco de papel filtro do teste de contato (*patch test*), devidamente identificado, na letra do alfabeto correspondente ao produto. Foi utilizada como controle a solução fisiológica estéril (NaCl 0,9%) em outro disco de papel filtro do teste de contato.

O produto investigacional e controle foram aplicados sempre na mesma letra do alfabeto do teste de contato e fixados na mesma região do dorso dos participantes da pesquisa durante todo o período de indução do estudo.

4.3. Armazenamento

Os produtos fornecidos pelo patrocinador foram inicialmente armazenados na sala de amostra do centro de pesquisa com temperatura controlada e acesso restrito. A liberação dos produtos foi controlada pelo pesquisador principal ou por responsáveis técnicos designados por ele.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS APLICÁVEIS

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque, as solicitações regulatórias aplicáveis, incluindo a Resolução CNS n° 466/12, e no espírito das Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas e ICH E6: *Good Clinical Practice*).

Os participantes foram informados do objetivo do estudo, sua metodologia e duração, e dos benefícios possivelmente esperados e restrições ligadas ao estudo e os que confirmaram seu interesse em participar assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

A documentação técnica da pesquisa encontra-se nos arquivos da Allergisa, onde será mantida por um período de 5 anos.

5.1. Confidencialidade dos dados obtidos

Todos os dados que foram descobertos ou provados pelos resultados da pesquisa são informações confidenciais de propriedade do patrocinador. Nenhuma informação será reproduzida ou passada adiante sem o consentimento por escrito da empresa patrocinadora, bem como toda a documentação gerada durante a pesquisa. Todas as informações serão confidenciais até a publicação dos resultados.

5.2. Participantes da pesquisa

Para manter a privacidade dos participantes da pesquisa, todos os dados referentes aos mesmos foram identificados por um número dado a eles no início da pesquisa. As informações pessoais foram omitidas em toda análise de dados. Caso fosse necessário, o Pesquisador Responsável permitiria que o monitor da pesquisa tivesse acesso aos registros dos participantes relacionados à pesquisa. Isto incluiu toda a documentação que contivesse a história clínica do participante, para verificar a elegibilidade, diagnósticos e qualquer outro documento que envolvesse o participante na pesquisa.

5.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O processo de obtenção do TCLE confirmou o caráter voluntário de participação dos participantes na pesquisa. Todos os aspectos relacionados à pesquisa foram explicados ao participante

antes da assinatura do TCLE. O Pesquisador Responsável garantiu que a obtenção do TCLE fosse conduzida de acordo com as especificações das BPC, Resolução CNS n° 466/2012 e exigências regulatórias internacionais (ICH).

6. PERÍODO DO ESTUDO

A duração total da pesquisa foi de 6 semanas.

- **Avaliação Clínica:** 23/05/2019;
- **Primeira Aplicação:** 27/05/2019;
- **Final:** 05/07/2019.

7. PARTICIPANTES DA PESQUISA

7.1. Recrutamento dos Participantes da Pesquisa

O recrutamento dos participantes da pesquisa foi realizado pelo setor de recrutamento do Centro de Pesquisa, que possui um sistema de cadastro informatizado e atualizado. Nesse sistema encontram-se cadastrados participantes que possuem interesse em participar de pesquisas, os quais foram contatados para participar da seleção e que, possuindo todos os critérios necessários, foram incluídos no estudo.

A pesquisa foi realizada em uma das unidades da Allergisa e o participante foi informado sobre o local/endereço no momento do contato realizado.

7.2. Seleção e Admissão dos Participantes da Pesquisa

Durante a seleção dos participantes para essa pesquisa, o médico responsável assegurou-se que os mesmos não apresentavam patologias que pudessem interferir nos resultados do estudo. O médico ainda se responsabiliza pelas informações presentes na ficha de avaliação do participante, verificando todos os critérios de inclusão e não inclusão para admissão do mesmo na pesquisa.

7.3. Descrição da População

Para essa pesquisa foram recrutados 89 participantes (Anexo 2). Dentre esses, 04 participantes (013, 049, 059 e 081) não atenderam aos critérios de inclusão ou apresentaram algum critério de não inclusão.

O estudo foi iniciado com 85 participantes, sendo 69 do sexo feminino e 16 do sexo masculino, com idades entre 18 e 69 anos (média de 42 anos).

O estudo cumpriu com o objetivo da obtenção ao seu final de, no mínimo, 50 respostas, segundo Guia da Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.

ALLERGISA

7.4. Critérios de Inclusão

a) Participantes saudáveis;
b) Pele íntegra na região de teste;
c) Concordância em aderir aos procedimentos e exigências do ensaio e comparecer ao instituto no(s) dia(s) e horário(s) determinado(s) para as avaliações;
d) Capacidade de consentir sua participação no estudo;
e) Idade de 18 a 70 anos;
f) Fototipo (Fitzpatrick): I a IV;
g) Qualquer sexo.

7.5. Critérios de Não Inclusão

a) Gestantes ou lactantes;
b) Marcas cutâneas na área experimental que interfiram na avaliação de possíveis reações cutâneas (distúrbios da pigmentação, más-formações vasculares, cicatrizes, aumento de pilosidade, efélides e nevus em grande quantidade, queimaduras solares);
c) Dermatoses ativas (local ou disseminada) que possam interferir nos resultados do estudo;
d) Antecedentes de reações alérgicas ou sensações de desconforto intensas a produtos de uso tópico: cosméticos, produtos para saúde ou medicamentos;
e) Antecedentes de atopia (dermatite atópica, rinite alérgica, bronquite alérgica, conjuntivite alérgica, etc.);
f) Sensação de desconforto com mudanças de temperatura (muito calor/muito frio) e/ou quando está no ar condicionado;
g) Participantes com histórico de alergia aos materiais utilizados no estudo;
h) Antecedentes de patologias agravadas ou desencadeadas pela radiação ultravioleta;
i) Portadores de imunodeficiências;
j) Exposição solar intensa ou a sessão de bronzeamento até 15 dias antes da avaliação inicial;
k) Previsão de exposição solar intensa ou a sessão de bronzeamento durante o período de condução do estudo;
l) Previsão de tomar banho de mar, piscina ou banheira durante a realização do estudo;
m) Participantes que praticam esportes aquáticos;
n) Dermografismo;
o) Tratamento estético e/ou dermatológico corporal até 03 semanas antes da seleção;
p) Uso dos seguintes medicamentos de uso tópico ou sistêmico: imunossupressores, anti-histamínicos, anti-inflamatórios não hormonais e corticoides até 2 semanas antes da seleção ou, considerando-se corticoides de depósito, o intervalo deverá ser de 1 mês antes da seleção;

q) Tratamento com vitamina A ácida e/ou seus derivados via oral ou tópica até 01 mês antes do início do estudo;
r) Previsão de vacinação durante a realização do estudo ou até 03 semanas antes do estudo;
s) Estar participando ou ter participado de outro estudo clínico encerrado há menos de 07 dias antes da seleção, no caso do estudo anterior ser de uso;
t) Estar participando ou ter participado de outro estudo clínico encerrado há menos de 21 dias, caso o estudo anterior seja de compatibilidade ou investigativo de Reação Adversa;
u) Qualquer condição não mencionada acima que, na opinião do investigador, possa comprometer a avaliação do estudo;
v) Histórico de ausência de aderência ou de indisposição em aderir ao protocolo de estudo;
w) Profissionais diretamente envolvidos na realização do presente protocolo e seus familiares.

7.6. Exigências Requeridas Durante o Estudo

a) Não aplicar qualquer outro produto na região experimental (dorso);
b) Não alterar os hábitos cosméticos, incluindo higiene;
c) Não realizar tratamentos estéticos ou dermatológicos corporais;
d) Não alterar os hábitos de dieta;
e) Não alterar tratamento hormonal;
f) Se do sexo feminino, não alterar método contraceptivo medicamentoso;
g) Não molhar os apósitos: no banho, através de banhos de piscina ou mar, sauna e suor excessivo;
h) Não retirar os apósitos;
i) Não usar roupas justas que possam remover o apósito através de fricção ou causar vermelhidão;
j) Não se expor à luz solar intensa prolongada e não se submeter a câmaras de bronzeamento artificial;
k) Não utilizar medicação descrita abaixo.

7.7. Medicações e Tratamentos Concomitantes Proibidos

Utilizou alguma destas medicações e/ou realizou algum destes tratamentos proibidos durante o estudo? (Caso fosse necessário uso terapêutico de alguma medicação citada abaixo, o participante seria excluído do estudo).

a) Antiinflamatórios não hormonais de uso contínuo (Uso esporádico deveria ser avaliado pelo investigador quanto a não inclusão no estudo);
b) Corticoides;
c) Anti-histamínicos;
d) Imunossupressores;

e) Vitamina A ácida e derivados oral e tópico (por exemplo: Isotretinoína);
f) Antibióticos;
g) Tetraciclinas;
h) Medicações tópicas de tratamento de acne, tais como peróxido de benzoila;
i) Anti-androgênicos;
j) Halógenos;
k) Vitaminas B12, B6, B1 e D2;
l) Isoniazida, rifampicina, etionamida (tratamento de tuberculose e hanseníase);
m) Fenobarbitúricos, trimetadiona, hidantoína, lítio, hidrato de cloral (tratamento neurológico e psiquiátrico);
n) Quinina;
o) Dissulfiran;
p) Tiouracil;
q) Tiouréia;
r) Ficou também proibido, durante o estudo, todo e qualquer tratamento estético, cosmiátrico ou dermatológico.

8. METODOLOGIA

8.1. Desenho do Estudo

Estudo clínico, comparativo, mono cego e controlado.

8.2. Materiais e Equipamentos

- Fita adesiva semi-oclusiva hipoalergênica para o teste de contato (*patch test*) com discos de papel filtro de 1,0 cm^2 devidamente identificados;
- Solução fisiológica estéril 0,9% (NaCl 0,9%);
- Água destilada;
- Óleo mineral ou petrolato;
- Luvas, máscaras e toucas;
- Béquer;
- Frasco de conta gotas;
- Frasco transparente;
- Caneta cirúrgica;
- Haste de algodão flexível;
- Algodão;
- Repipetador;
- Balança.

ALLERGISA

8.3. Área de Estudo

O produto foi aplicado no dorso (região escapular) dos participantes da pesquisa.

8.4. Métodos e Critérios de Avaliação

8.4.1. Avaliação Clínica Dermatológica

Foi realizada avaliação clínica dermatológica dos participantes na visita inicial, para verificação dos critérios de inclusão e não inclusão do estudo, e na visita final para verificação de possíveis eventos adversos e sensações de desconforto. Os participantes foram supervisionados por médico dermatologista também durante toda a pesquisa e avaliados no caso de aparecimento de qualquer sintoma ou sinal.

8.4.2. Avaliação da Irritabilidade Primária, Acumulada e Sensibilização Cutânea

O método de teste utilizado foi o *patch test* (KLIGMAN & WOODING, 1967), também denominado teste de contato ou epicutâneo.

Período de Indução: O produto investigacional foi aplicado sempre na mesma região do dorso direito ou esquerdo dos participantes. As aplicações foram realizadas três vezes na semana por três semanas consecutivas e o produto permaneceu em contato com a pele por 48 horas durante a semana e 72h aos finais de semana.

Período de Descanso: Seguiu-se um período de repouso de, no mínimo, 10 dias após o período de indução, no qual nenhum produto foi aplicado.

Período de Desafio: Após o intervalo de descanso, o produto e o controle foram aplicados no dorso direito ou esquerdo dos participantes em uma área virgem, ou seja, local onde não havia sido aplicado nenhum produto anteriormente.

O produto foi removido pelos técnicos treinados após aproximadamente 48 horas de contato com a pele dos participantes.

As avaliações (leituras) foram realizadas imediatamente e, aproximadamente, 24 horas (leitura 72h) após a retirada do produto.

Os participantes foram orientados a procurar o coordenador da pesquisa a qualquer momento, caso apresentassem quaisquer queixas. Nestes casos, seriam encaminhados para avaliação e orientação do médico dermatologista responsável, que procederia ao exame, classificaria a reação e realizaria a conduta apropriada (orientação e/ou medicação e documentação fotográfica, quando necessários).

As leituras (48h após a aplicação) foram realizadas logo após a remoção do produto investigacional, para todos os casos em que nenhum sinal clínico tenha sido observado. Caso fosse observado, as leituras seriam executadas após, no mínimo, 30 minutos e, no máximo, 60 minutos para

que o sinal, possivelmente causado pelo ato da remoção do produto investigacional, não representasse um resultado falso positivo.

8.4.3. Avaliação de Sinais Clínicos (Leituras)

Se, durante a pesquisa, algum participante apresentasse reação adversa do tipo dermatite de contato, o mesmo seria submetido a testes epicutâneos. A escala de avaliação utilizada seria a preconizada pelo Grupo Internacional Investigador de Dermatites de Contato - ICDRG - (FISHER, 1995).

Tabela 2. Escala do Grupo Internacional Investigador de Dermatites de Contato – ICDRG

REAÇÃO	RESULTADO
0 – Ausente	Negativo (-)
1 – Eritema Leve	Duvidoso (?)
2 – Eritema Nítido	Positivo (+)
3 – Eritema + Edema + Pápulas	Positivo (++)
4 – Eritema + Edema + Pápulas + Vesículas	Positivo (+++)

8.5. Cronograma do Procedimento

Tabela 3. Agenda do Estudo

			Etapas				
			Assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	Avaliação Clínica Dermatológica	Aplicação do Produto	Retirada do Produto	Avaliações (Leituras)
		Visita 1	X	X	-	-	-
Período de Indução	Semana 1	Visita 2	-	-	X	-	-
		Visita 3	-	-	X	X	X
		Visita 4	-	-	X	X	X
	Semana 2	Visita 5	-	-	X	X	X
		Visita 6	-	-	X	X	X
		Visita 7	-	-	X	X	X
	Semana 3	Visita 8	-	-	X	X	X
		Visita 9	-	-	X	X	X
		Visita 10	-	-	X	X	X
		Visita 11	-	-	-	X	X
Período de Descanso	Semana 4 e 5	Nenhuma visita realizada					
Período de Desafio	Semana 6	Visita 12	-	-	X	-	-
		Visita 13	-	-	-	X	X
		Visita 14	-	X	-	-	X

8.6. Critérios e Procedimentos para Retirada de Participantes da Pesquisa

A não inclusão de um participante da pesquisa pelo investigador poderia ter ocorrido devido aos seguintes motivos:

- Participantes da pesquisa não incluídos: participantes que assinassem o TCLE, mas que não atendessem aos critérios de inclusão e não inclusão da pesquisa;
- Participantes que apresentassem, na visão do investigador, qualquer problema que impedisse a continuidade das aplicações do produto, em qualquer período do estudo;
- Retirada do consentimento pelo participante da pesquisa, independente do motivo;
- Falta de adesão do participante à pesquisa: Para esse estudo, apenas duas ausências, em dias alternados, seriam permitidas, desde que não coincidissem com o primeiro dia de estudo e

com o período de desafio. Ausências consecutivas ou mais de duas faltas também causariam a não inclusão do participante do estudo;

- Participantes que apresentassem intercorrências que afetassem sua elegibilidade entre a assinatura do TCLE e o início do estudo;
- Evento Adverso Grave;
- Doença ou tratamento concomitante: qualquer processo patológico ou tratamento que ocorresse durante o curso do estudo e que pudesse interferir com o produto do estudo, como uma interação medicamentosa ou que mascarassem os resultados.

Os participantes retirados do estudo pelo investigador seriam acompanhados, caso apresentassem qualquer evento possivelmente relacionado ao estudo, mesmo após sua retirada. Os participantes retirados por apresentar evento adverso seriam acompanhados até a resolução total do quadro.

No caso de retirada após a fase de inclusão do estudo, não haveria reposição desses participantes.

9. EVENTOS ADVERSOS

Um evento adverso é qualquer ocorrência médica desfavorável ocorrida em um paciente ou participante de investigação clínica que tenha utilizado um produto, mas não apresente obrigatoriamente uma relação causal com o tratamento. Um evento adverso pode, portanto, ser qualquer sinal adverso inesperado (incluindo resultados anormais em laboratório), sintomas, ou doenças temporariamente associadas ao uso do produto investigacional (modificado de ICH, 1996).

Segundo as Boas Práticas Clínicas (ICH, 1996), um Evento Adverso Grave é qualquer ocorrência médica que resulte em:

- Morte;
- Risco de vida;
- Internação hospitalar ou prolongamento de hospitalização já existente;
- Deficiência / incapacidade significante ou persistente;
- Defeitos congênitos / de nascimento.

Qualquer sinal clínico, sensação de desconforto, doença, ou até mesmo a piora clinica significante dessas condições quando comparadas com a condição verificada na visita inicial é considerado um Evento Adverso. A falta de eficácia clínica ou percebida do produto investigacional não é considerado um Evento Adverso.

Sinais clínicos e doenças dermatológicas ou sistêmicas, verificados durante o processo de seleção dos participantes da pesquisa, não são considerados Eventos Adversos. Essas informações são registradas nas fichas de avaliação médica como motivo da não inclusão e os participantes não são incluídos na pesquisa.

Os casos de eventos adversos ocorridos devido ao uso incorreto do produto investigacional, como por exemplo, frequência inadequada ou aplicação incorreta, são considerados eventos adversos que não interferem na avaliação do produto já que o participante não seguiu, nessa situação, a correta orientação para uso como a utilizada na rotulagem dos mesmos.

Um Formulário de Evento Adverso é preenchido para todos os casos de eventos e estes são comunicados ao patrocinador através de um Comunicado de Ocorrências via *e-mail* ou no Relatório Final da pesquisa.

Após o aparecimento de um evento com nexo causal duvidoso, inicia-se a investigação do mesmo a fim de determinar se tal evento apresenta ou não relação com a pesquisa e o produto investigacional.

Os procedimentos adotados durante a investigação do evento são definidos pelo médico responsável baseado na natureza da reação, no histórico médico do participante e nos fatores que podem interferir na ocorrência do evento, como medicações ou outras doenças concomitantes.

Para conclusão do diagnóstico final, a relação de um Evento Adverso foi definida utilizando-se a árvore decisória Colipa (2016), conforme descrito a seguir:

- Muito provável: Apenas serão classificados como nexo muito provável, os casos em que o quadro clínico for considerado evocativo ocorrendo as seguintes condições de forma conjunta: (i) a temporalidade dos fatos for compatível com uma reação adversa a cosméticos e (ii) houver um exame laboratorial que confirme a relação com o produto investigacional (por exemplo: teste de contato com resultados positivos para o produto investigacional).

- Provável: Serão classificados como nexo causal provável, os casos em que o quadro clínico for considerado evocativo, ocorrendo com as seguintes condições de forma conjunta: (i) a temporalidade dos fatos for compatível com uma reação adversa a cosméticos e (ii) não houver um exame laboratorial que confirme a relação com o produto investigacional (por exemplo: diagnóstico de dermatite de contato, sem a realização de teste de contato; acne cosmética – não há exames laboratoriais que confirmem a relação com o produto).

- Não claramente atribuível: Serão classificados como nexo não claramente atribuível, os casos em que o quadro clínico não for considerado evocativo ou a cronologia não for claramente compatível ou desconhecida.

- Improvável: Serão classificados como nexo improvável, os casos em que duas das situações seguintes estiverem associadas: o quadro clínico não for considerado evocativo, a cronologia não for claramente compatível ou for desconhecida, e o resultado da investigação com o produto investigacional for negativa (teste de contato ou reexposição).

- Excluído: Serão classificados como nexo excluído, os casos em que o diagnóstico corresponder a uma dermatose de causa bem conhecida e/ou que sabidamente não for causada por uso de produtos (Por exemplo: vitiligo, tineas, pitiríase rósea, pitiríase versicolor, psoríase, foliculite, melanose solar, efélides, entre outros), quando não houver correlação entre a queixa do participante e o uso de um

produto (por exemplo: dor muscular, falta de apetite, dor no estômago, diarreia, picada de inseto, entre outros) ou a cronologia for claramente incompatível com uma reação adversa ao produto (por exemplo: não há melhora do quadro, mesmo com a suspensão do produto; há recidiva do quadro, sem a reintrodução do produto; os sinais e sintomas se iniciaram antes do início do uso do produto).

10. RESULTADOS

10.1. Aderência ao Estudo

Completaram o estudo 63 participantes.

Faltaram, por motivos pessoais não relacionados ao estudo, 11 participantes (016, 017, 035, 036, 042, 048, 051, 055, 057, 067 e 089).

Foram retirados do estudo 11 participantes (007, 010, 011, 027, 038, 044, 045, 062, 074, 083 e 086) por apresentarem evento adverso conforme item 10.2.

10.2. Avaliação Clínica Dermatológica

Participantes 007, 010, 011, 027, 038, 044, 045, 074, 083 e 086

Os participantes 007, 010, 011, 027, 038, 044, 045, 074, 083 e 086 apresentaram irritação após exposição contínua da pele à fita adesiva do teste de contato (esparadrapo), provavelmente devido à pré-disposição individual e, por este motivo, as aplicações foram interrompidas e seus dados não foram considerados na pesquisa. Tratou-se de nexo excluído, ou seja, não relacionado ao produto.

Participante 062

O participante 062 apresentou reação adversa a outro produto teste presente nesse painel. O evento adverso apresentado pelo participante não tem relação alguma com o produto teste desse relatório, confirmado através de investigações clínicas realizadas para confirmação do nexo causal do evento. O participante foi retirado do estudo, seus dados foram desconsiderados e o participante acompanhado até a regressão total do quadro clínico apresentado.

Durante o estudo, nenhum participante apresentou sinal clínico na área de aplicação do produto investigacional.

Nenhum participante apresentou sinal clínico na área de aplicação do controle.

Os dados obtidos nas avaliações da região de contato com o produto estão registrados na Tabela 4.

Tabela 4. Avaliação – Produto investigacional

	Período de Indução									Período de Descanso	Período de Desafio		
Nº Participante	**1ª Aplicação**	**Leitura + 2ª aplicação**	**Leitura + 3ª aplicação**	**Leitura + 4ª aplicação**	**Leitura + 5ª aplicação**	**Leitura + 6ª aplicação**	**Leitura + 7ª aplicação**	**Leitura + 8ª aplicação**	**Leitura + 9ª aplicação**	**Leitura**	Nenhum procedimento realizado	**10ª Aplicação**	**Leitura**	**Leitura**
001	0	0	0	0	0	0	0	0	F	0		0	0	0
002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
003	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
004	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
005	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
006	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
007	0	0	0	0	0	0	0	0	EA-/R	R		R	R	R
008	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
009	0	0	0	0	0	0	0	0	0	F		0	0	0
010	0	0	0	0	EA-/R	R	R	R	R	R		R	R	R
011	0	0	0	0	EA-/R	R	R	R	R	R		R	R	R
012	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
014	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
015	0	0	0	0	F	0	0	0	0	0		0	0	0
016	F/R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		R	R	R
017	F/R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		R	R	R
018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
019	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
020	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
021	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
022	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
024	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
025	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
026	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
027	0	0	0	0	0	0	0	0	EA-/R	R		R	R	R
028	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
029	0	0	0	0	0	F	0	0	0	0		0	0	0

Legenda:
X = Não Aplicado / Não Realizada Leitura
F = Falta
R = Retirado do Estudo
E = Escurecimento
D = Ressecamento
F/R = Falta / Retirado do Estudo
EA- = Evento Adverso com Nexo Excluído

0 = Reação Ausente
1 = Eritema Leve
2 = Eritema Nítido
3 = Eritema + Edema + Pápulas
4 = Eritema + Edema + Pápulas + Vesículas
FS = Falha de Seleção verificada após o início do estudo

Continuação da Tabela 4. Avaliação – Produto investigacional

		Período de Indução									Período de Descanso	Período de Desafio		
Nº Participante	1ª Aplicação	Leitura + 2ª aplicação	Leitura + 3ª aplicação	Leitura + 4ª aplicação	Leitura + 5ª aplicação	Leitura + 6ª aplicação	Leitura + 7ª aplicação	Leitura + 8ª aplicação	Leitura + 9ª aplicação	Leitura		10ª Aplicação	Leitura	Leitura
030	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Nenhum procedimento realizado	0	0	0
031	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
032	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
033	0	0	0	0	0	F	0	0	0	0		0	0	0
034	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
035	F/R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		R	R	R
036	F/R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		R	R	R
037	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
038	0	0	0	0	0	0	0	0	0	EA-/R		R	R	R
039	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
040	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
041	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
042	0	0	0	F	F/R	R	R	R	R	R		R	R	R
043	0	0	0	0	0	0	0	F	0	0		0	0	0
044	0	0	0	0	0	0	0	EA-/R	R	R		R	R	R
045	0	0	0	0	0	0	0	0	0	EA-/R		R	R	R
046	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
047	0	0	0	0	0	0	0	F	0	0		0	0	0
048	F/R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		R	R	R
050	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
051	0	0	0	0	0	F	F/R	R	R	R		R	R	R
052	0	0	0	0	0	0	0	F	0	F		0	0	0
053	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
054	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
055	0	F/R	R	R	R	R	R	R	R	R		R	R	R
056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
057	0	0	0	F	F/R	R	R	R	R	R		R	R	R
058	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0

Legenda:
X = Não Aplicado / Não Realizada Leitura
F = Falta
R = Retirado do Estudo
E = Escurecimento
D = Ressecamento
F/R = Falta / Retirado do Estudo
EA- = Evento Adverso com Nexo Excluído

0 = Reação Ausente
1 = Eritema Leve
2 = Eritema Nítido
3 = Eritema + Edema + Pápulas
4 = Eritema + Edema + Pápulas + Vesículas
FS = Falha de Seleção verificada após o início do estudo

Continuação da Tabela 4. Avaliação – Produto investigacional

		Período de Indução									Período de Descanso	Período de Desafio		
Nº Participante	1ª Aplicação	Leitura + 2ª aplicação	Leitura + 3ª aplicação	Leitura + 4ª aplicação	Leitura + 5ª aplicação	Leitura + 6ª aplicação	Leitura + 7ª aplicação	Leitura + 8ª aplicação	Leitura + 9ª aplicação	Leitura		10ª Aplicação	Leitura	Leitura
060	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Nenhum procedimento realizado	0	0	0
061	0	0	0	0	0	F	0	0	0	0		0	0	0
062	0	0	EA-/R	R	R	R	R	R	R	R		R	R	R
063	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
064	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
065	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
066	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
067	0	0	0	0	0	0	0	F	F/R	R		R	R	R
068	0	0	0	F	0	0	0	0	0	0		0	0	0
069	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
070	0	0	0	F	0	0	0	0	0	0		0	0	0
071	0	0	0	0	0	0	0	0	F	0		0	0	0
072	0	0	0	0	0	0	0	0	F	0		0	0	0
073	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
074	0	0	0	0	EA-/R	R	R	R	R	R		R	R	R
075	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
076	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
077	0	0	0	0	0	0	0	0	F	0		0	0	0
078	0	0	0	0	0	F	0	0	0	0		0	0	0
079	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
080	0	0	0	0	0	0	0	F	0	0		0	0	0
082	0	0	0	0	0	F	0	0	0	0		0	0	0
083	0	0	0	0	F	0	0	0	EA-/R	R		R	R	R
084	0	0	0	0	0	F	0	0	0	0		0	0	0
085	0	0	0	0	0	F	0	0	0	0		0	0	0
086	0	0	0	0	EA-/R	R	R	R	R	R		R	R	R
087	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
088	0	0	0	0	0	0	F	0	0	0		0	0	0
089	F/R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		R	R	R

Legenda:
X = Não Aplicado / Não Realizada Leitura
F = Falta
R = Retirado do Estudo
E = Escurecimento
D = Ressecamento
F/R = Falta / Retirado do Estudo
EA- = Evento Adverso com Nexo Excluído

0 = Reação Ausente
1 = Eritema Leve
2 = Eritema Nítido
3 = Eritema + Edema + Pápulas
4 = Eritema + Edema + Pápulas + Vesículas
FS = Falha de Seleção verificada após o início do estudo

11. CONCLUSÃO

De acordo com a metodologia utilizada para avaliar a ausência de potencial de irritabilidade primária, acumulada e sensibilização cutânea do produto **Safe Sea lotion SPF 50**, encaminhado pela empresa **GLOBAL OPPORTUNITIES IMPORTACAO E EXPORTACAO LTDA**, pôde-se concluir que:

Durante o estudo, nenhum participante apresentou sinais clínicos cutâneos relacionados ao produto.
O produto não induziu processo de *irritabilidade cutânea primária* no grupo de estudo.
O produto não induziu processo de *irritabilidade cutânea acumulada* no grupo de estudo.
O produto não induziu processo de *sensibilização cutânea* no grupo de estudo.
O produto foi considerado seguro nas condições avaliadas.

Vivian Pessoto Rosa
Pesquisador (a) responsável
12/07/2019

Dr. André Luiz Vergnanini
Dermatologista (CRM 45125)
12/07/2019

12. REFERÊNCIAS

ANVISA. Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos. 2. ed. Brasília, 2012.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA MUNDIAL. Declaração de Helsinque: Princípios éticos para pesquisa clínica envolvendo seres humanos, 52, 2000. Edinburgo: [s.n.], 2000. Emenda.

COLIPA Guidelines on the management of undesirable effects and reporting of serious undesirable effects in the European Union. Março, 2016.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 466/12 do Ministério da Saúde. Diário Oficial, 13/06/2013.

DOOMS - GOOSSENS, A. Cosmetics as causes of allergic contact dermatitis. *Cutis.* 52: 316-320, 1993.

FISHER, A.A. Contact Dermatitis, 2ª edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1995.

INTERNATIONAL CONFERENCE FOR HARMONIZATION (ICH) Guidance for Industry E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance, 1996

KLIGMAN, A.M. & WOODING, W.M. A method for the measurement and evaluation of irritants of human skin. *J. Invest. Derm.* 49: 78-94, 1967.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: DOCUMENTO DE LAS AMÉRICAS, 2005

SAMPAIO, S.A.P. & RIVITTI, E.A. Dermatologia Básica, 2ª edição, São Paulo, Artes Médicas, 2000.

ZATZ, J.L. Aumento da penetração cutânea. *Cosmetics & Toiletries*, 7: 52-58, 1995.

ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Devido ao compartilhamento do estudo entre diferentes patrocinadores, o TCLE anexo refere-se a todas as pesquisas sobre as quais o participante foi esclarecido e incluído.

Part n°: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TCLE APC 0003 VER_01 – 19/12/2018 página 1 de 7

Data: _____/_____/_____ **Grupo:** _____

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE PRIMÁRIA E ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA DE PRODUTOS PARA APLICAÇÃO NA PELE EM CONDIÇÕES CONTROLADAS E MAXIMIZADAS

NOME DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Vivian Pessoto Rosa

CENTRO DE PESQUISA: Allergisa Pesquisa Dermato-Cosmética Ltda.

Você está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa que será conduzida pela equipe da Allergisa em conjunto com uma indústria que está patrocinando essa pesquisa.

Antes de qualquer decisão, é importante que você leia com atenção as informações que estão sendo apresentadas e, caso decida participar, será solicitado que você assine duas vias deste termo de consentimento livre e esclarecido e uma via será entregue a você.

A sua participação nesta pesquisa é totalmente voluntária e depende somente da sua vontade, sendo que você estará livre para se retirar da mesma a qualquer momento.

Todas as dúvidas surgidas antes, durante e após a pesquisa serão esclarecidas.

Quais são os objetivos dessa pesquisa?

O objetivo do estudo é comprovar a ausência de potencial de irritabilidade e/ou sensibilização cutânea de produtos cosméticos (exemplos: sabonetes, shampoos, desodorantes, talcos, óleos para banho, hidratantes, loções, perfumes, colônias, protetores solares, repelentes de insetos, dentre outros), produtos para saúde (exemplos: curativos, esparadrapos, produtos de uso médico-hospitalar), medicações tópicas (exemplos: pomadas, géis para uso na pele), produtos saneantes (exemplos: detergentes, sabões, amaciantes, multiusos, dentre outros) e/ou matérias primas (ingredientes individuais que compõem um produto).

Irritabilidade e Sensibilização cutânea são reações de irritação e alergia que podem ocorrer em sua pele, após aplicação de produtos.

Eu posso participar da pesquisa?

Para participar da pesquisa você deverá primeiramente apresentar boa saúde e preencher outros requisitos chamados de critérios de inclusão e não inclusão, que serão avaliados e discutidos pelo(a) médico(a) especialista.

Você poderá ainda ser dispensado(a) pelo médico especialista, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, caso apresente algum dos critérios de não inclusão da pesquisa e também caso a quantidade total de participantes da pesquisa já tenha sido atingida.

Quantas pessoas participarão dessa pesquisa?

Essa pesquisa será realizada em até 80 participantes.

Onde será realizada a pesquisa?

A pesquisa será realizada em uma das unidades da ALLERGISA pesquisa dermato-cosmética Ltda., unidade matriz localizada na Av. Dr. Romeu Tórtima, 452/466 – Barão Geraldo – Campinas – SP.

Rubrica participante: _____ *Rubrica Resp. por aplicar o TCLE:* _____

Allergisa Pesquisa Dermato-Cosmética Ltda. *IRRITABILIDADE - SENSIBILIZAÇÃO*

F-POP_15.01_ CT Rev.17 17/12/2018

ALLERGISA

ALLERGISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O que eu terei que fazer?

A sua participação na pesquisa será de 06 semanas. Durante este período serão realizadas cerca de 14 visitas.

Você também poderá telefonar ou comparecer ao centro de pesquisa, a qualquer momento, para esclarecer dúvidas ou informar qualquer desconforto que você apresentar durante a pesquisa.

No início da pesquisa você passará previamente por uma avaliação clínica dermatológica e será acompanhado(a) durante a realização da pesquisa.

É importante, para os resultados da pesquisa, sua adesão ao programa de visitas. No caso de não poder comparecer à data marcada, por favor, contate o pesquisador ou equipe da pesquisa e verifique a possibilidade de retornar o quanto antes para a realização da visita.

Você se compromete a não participar de nenhuma outra pesquisa no decorrer deste estudo.

Quais os procedimentos dessa pesquisa?

Serão realizados os seguintes procedimentos durante o estudo:

• Você será informado(a) do objetivo do estudo, metodologia, duração e dos benefícios possivelmente esperados e restrições ligadas ao estudo e, se concordar, assinará este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

• Você passará por uma avaliação clínica dermatológica no início e no final da pesquisa e será acompanhado(a) durante toda a realização da mesma;

• Para a pesquisa de irritabilidade acumulada e/ou sensibilização serão aplicados "testes de contato" (fita adesiva) contendo os produtos avaliados em seu dorso (costas) direito e/ou esquerdo, sempre no mesmo local, três vezes por semana, durante três semanas consecutivas. Após esse período de "indução" você ficará em descanso por, no mínimo, 10 dias e deverá retornar para aplicar novamente os "testes de contato" contendo os produtos avaliados, os quais serão removidos, pelos técnicos treinados, após 48 horas ou por você mesmo(a), em domicilio, após 24 horas (neste caso, você será informado(a)). Você deverá comparecer para a realização das leituras;

• Em todos os retornos o tempo de permanência será de aproximadamente 3 horas ou até finalização dos procedimentos da pesquisa.

Resumo dos procedimentos:

PROCEDIMENTOS	VISITA	TEMPO DE PERMANÊNCIA
Assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido Avaliação Clínica Dermatológica	1	03 horas
Aplicação dos "testes de contato" (fita adesiva)	2 e 12	03 horas
Aplicação dos "testes de contato" (fita adesiva) Retirada dos "testes de contato" (fita adesiva) Leituras pelo técnico treinado	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10	03 horas
Retirada dos "testes de contato" (fita adesiva) Leituras pelo técnico treinado	11 e 13	03 horas

Rubrica participante: _____ *Rubrica Resp. por aplicar o TCLE:* _____

Allergisa Pesquisa Dermato-Cosmética Ltda. *IRRITABILIDADE - SENSIBILIZAÇÃO*

ALLERGISA

ALLERGISA

Part n°: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Data: _____/_____/_____ **Grupo:** _____

Leituras pelo técnico treinado Avaliação Clínica Dermatológica	14	03 horas

Quais informações serão obtidas ao meu respeito?

Serão obtidas suas informações pessoais, por exemplo: nome, idade, medicações usuais, etc.

Para essa pesquisa serão obtidas informações sobre possíveis reações adversas que o produto possa causar em sua pele. Caso você apresente reação adversa com sinal clínico na pele (reação que seja possível ser observada com os olhos: irritação, vermelhidão, inchaço, etc.), fotos serão realizadas com o objetivo único de investigação da reação e registros destas informações. Sua identidade será mantida em sigilo em todo o processo dos registros fotográficos realizados.

Como as informações serão protegidas para manter minha privacidade?

Todas as informações obtidas a seu respeito, a partir da sua participação nesta pesquisa, serão tratadas de forma confidencial, ficando sua identidade, sob todas as hipóteses, mantida em segredo. As informações coletadas a seu respeito serão utilizadas somente para fins dessa pesquisa.

Sua identidade será mantida em sigilo em todo o processo e somente o pesquisador responsável ou pessoas da equipe, delegadas por ele, poderão ter acesso a estes registros.

Se os resultados da pesquisa forem publicados, sua identidade também permanecerá confidencial.

Pode ser que, em certas ocasiões, um representante da empresa patrocinadora possa estar presente para observar a pesquisa.

Caso ocorra alguma alteração em seus dados cadastrais (telefone, endereço, etc.) solicite à equipe da pesquisa que estes sejam atualizados.

Quais são minhas responsabilidades nessa pesquisa?

Você deverá comparecer ao instituto nos dias determinados para cada visita. Além disso, existem algumas restrições que você deverá seguir, tais como:

- Não aplicar qualquer outro produto na região de teste (dorso);
- Não alterar os hábitos cosméticos, incluindo higiene;
- Não realizar tratamentos estéticos ou dermatológicos corporais;
- Não alterar os hábitos de dieta;
- Não alterar tratamento hormonal;
- Se do sexo feminino, não alterar método contraceptivo medicamentoso;
- Não molhar os "testes de contato" (fita adesiva) no banho, através de banhos de piscina ou mar, sauna e suor excessivo;
- Não retirar os "testes de contato" (fita adesiva);
- Não usar roupas justas que possam remover os "testes de contato" (fita adesiva) através de fricção ou causar vermelhidão;

Rubrica participante: _____ *Rubrica Resp. por aplicar o TCLE:* _____

ALLERGISA

ALLERGISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

• Não se expor à luz solar intensa prolongada e não se submeter a câmaras de bronzeamento artificial;

Você não poderá realizar qualquer tratamento dermatológico durante a pesquisa. Caso o tratamento seja necessário, comunique imediatamente o centro de pesquisa.

Pedimos que comunique o centro de pesquisa sobre o uso de qualquer tipo de medicamento seja para uso externo/pele ou uso oral, comprimidos e líquidos (soluções e xaropes) ou injeções como cortisona, antialérgico ou qualquer outro e também vitaminas.

Todos os dias que você deverá comparecer para a pesquisa (retornos) estão descritos no cronograma que você receberá no início do estudo.

Se houver qualquer modificação nos seus hábitos, solicitamos que nos comunique para melhor interpretação dos resultados.

Pedimos que não utilize qualquer tipo de produto (ex.: desodorante ou antiperspirante, talco, óleo para banho, cremes, loções, perfumes, colônias e medicações tópicas) nas áreas próximas à área de aplicação dos produtos. Caso utilize algum destes ou faça uso de qualquer medicação, por favor avise.

Posso desistir da pesquisa a qualquer momento?

Sim, você é totalmente livre para desistir da pesquisa a qualquer momento, não devendo se preocupar com quaisquer consequências negativas. Você poderá também retirar seus dados (informações cedidas) a qualquer instante, se assim desejar.

Em casos de novas informações disponíveis que possam mudar seu desejo em continuar participando da pesquisa, você será comunicado(a), em tempo adequado, pelo pesquisador e equipe da pesquisa e estará totalmente livre para deixar de participar da pesquisa. Apenas nos comunique sobre sua vontade de desistir.

Quais benefícios eu terei em participar da pesquisa?

As pesquisas clínicas visam comprovar a segurança e eficácia dos produtos. Participando dessa pesquisa você estará contribuindo para que esses produtos sejam utilizados pela população com risco comprovado bem menor de reações de pele. Você também passará por avaliações médicas gratuitas.

Há algum risco em participar da pesquisa?

De uma forma geral, produtos utilizados na pele apresentam uma boa relação riscos/benefícios, entretanto, podem causar alergia e irritação, especialmente com o uso prolongado. No caso da ocorrência de qualquer tipo de reação, você passará por avaliações e receberá todo acompanhamento clínico dermatológico necessário.

Todas as matérias-primas utilizadas no produto são aprovadas para uso tópico e não são tóxicas. Entretanto, como qualquer produto, poderá causar reações inesperadas como “vermelhidão”, “inchaço”, “coceira” e “ardor” nos locais de aplicação dos produtos.

Os riscos apresentados já são conhecidos e, se ocorrerem, serão minimizados o máximo possível. Você será acompanhado(a) clinicamente pelo centro de pesquisa até que suas condições de saúde sejam reestabelecidas, independentemente do tempo que isso demore.

Qualquer problema de saúde que você possa ter durante esta pesquisa deve ser informado a pesquisador ou equipe da pesquisa imediatamente. Toda assistência imediata ou tardia será prestada.

Rubrica participante: _____ *Rubrica Resp. por aplicar o TCLE:* _____

ALLERGISA

ALLERGISA

Part n°: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Data: _____/_____/_____ **Grupo:** _____

E se eu estiver grávida ou amamentando?

Ninguém que esteja grávida ou amamentando poderá participar da pesquisa. Portanto, caso seja do sexo feminino, você afirma não estar grávida ou amamentando e se compromete a não engravidar durante o período da pesquisa.

Como os produtos da pesquisa não têm informações sobre o possível efeito perigoso para o bebê, se você ficar grávida e descobrir durante a pesquisa, avise imediatamente o pesquisador responsável ou equipe. Ele garantirá que você receba aconselhamento sobre o que fazer na gravidez e você será acompanhada durante esse período e até o nascimento da criança.

Caso engravide, você não poderá continuar participando da pesquisa.

Serei de alguma forma ressarcido(a) pelas despesas decorrentes da participação nesta pesquisa?

Conforme previsto pelas leis brasileiras, você não receberá qualquer tipo de compensação financeira pela sua participação na pesquisa, entretanto, receberá um ressarcimento ao fim da pesquisa pelas despesas decorrentes de sua participação.

No caso de ser retirado(a) da pesquisa pelo pesquisador responsável você receberá o ressarcimento pelas despesas decorrentes de sua participação na pesquisa de forma integral.

Como eu poderei ter conhecimento dos resultados desta pesquisa?

Os resultados desta pesquisa serão avaliados pelo pesquisador responsável após o seu encerramento. Os resultados também poderão ser publicados, porém, seu nome não será mencionado.

Você poderá ainda questionar o pesquisador sobre os resultados após a conclusão da pesquisa.

Poderei ser retirado(a) da pesquisa?

Sim, a sua participação na pesquisa pode terminar mais cedo do que o previsto.

É dever do pesquisador responsável, a qualquer momento, fazer a sua retirada da pesquisa caso você apresente alguma reação aos produtos ou caso a sua saúde esteja sendo afetada por algum motivo e você não esteja em condições de continuar como participante desta pesquisa. Você também poderá ser retirado(a) caso não cumpra com suas responsabilidades, segundo o protocolo da pesquisa.

E se minha participação na pesquisa prejudicar qualquer outro medicamento que eu esteja tomando?

É muito importante que você comunique ao pesquisador responsável sobre o uso de medicações habituais, ou o uso de qualquer outro medicamento diferente, ao assinar este documento e durante sua participação.

Caso ocorra a necessidade de uso de um medicamento específico não falado anteriormente você deverá comunicar o pesquisador responsável imediatamente, pois ele saberá lhe orientar quanto a melhor conduta para o seu caso.

ALLERGISA

ALLERGISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Com quem poderei entrar em contato se não me sentir bem durante a pesquisa ou apresentar alguma reação aos produtos?

Caso você não se sinta bem ou no caso de qualquer sinal de irritação na pele, nos comunique imediatamente, comparecendo ao local de realização da pesquisa ou pelo telefone 19-3517-6800 (horário comercial) ou 19-99778-0204 (das 17:00 às 22:00). Em caso de dúvida ou problema você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável (Vivian Pessoto Rosa) ou equipe médica através dos mesmos telefones.

Garantimos que para qualquer complicação ou danos decorrentes da pesquisa será dada assistência integral aos participantes da pesquisa juntamente com os patrocinadores dessa pesquisa.

Eventuais indenizações por danos decorrentes da pesquisa estão asseguradas.

Se você tiver qualquer reclamação ou alguma dúvida e/ou perguntas sobre seus direitos como participante desta pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa INVESTIGA – Instituto de Pesquisas, localizado à Avenida Romeu Tórtima, 739 – Cidade Universitária – Campinas-SP – CEP: 13084-791 através dos telefones (19) 3517-6830 e (19) 99822-9083. O horário de atendimento é de segunda-feira à sexta-feira das 9h às 17h. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um órgão que tem por objetivo fazer a avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando assegurar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do participante da pesquisa.

Rubrica participante: _____ *Rubrica Resp. por aplicar o TCLE:* _____

Allergisa Pesquisa Dermato-Cosmética Ltda. *IRRITABILIDADE - SENSIBILIZAÇÃO*

ALLERGISA

ALLERGISA

Part n°: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Data: _____/_____/_____ **Grupo:** _____

Informação Importante!

Se você tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa que ainda não tenha sido respondida, você deve perguntar ao pesquisador ou equipe da pesquisa.

Por favor, guarde este documento para sua informação.

Página de Assinaturas – AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE IRRITABILIDADE PRIMÁRIA E ACUMULADA E SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA DE PRODUTOS PARA APLICAÇÃO NA PELE EM CONDIÇÕES CONTROLADAS E MAXIMIZADAS

Eu li e entendi as informações fornecidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Recebi respostas para todas as minhas perguntas e decidi livremente participar desta pesquisa. Ofereço o meu consentimento, livremente, para participar desta pesquisa, conforme foi explicado neste documento.

Estou ciente que as fotos obtidas para o procedimento de investigação, caso ocorra uma reação, fazem parte do procedimento desta pesquisa e concordo com a obtenção destas imagens.

Ao assinar este documento eu não renunciei a quaisquer dos direitos legais aos quais teria direito participando de uma pesquisa, inclusive de indenização.

01 _____ Assinatura do Participante da pesquisa *(igual ao R.G. ou C.N.H.)* _____ Data

02 Preencher somente quando o participante da pesquisa não for alfabetizado.

_____ Testemunha *(nome e sobrenome completo, sem abreviações)*

_____ Nº do R.G.

_____ Assinatura da Testemunha *(igual ao R.G. ou C.N.H.)* _____ Data

03 _____ Assinatura do Responsável por aplicar o TCLE _____ Data

Rubrica participante: _____ *Rubrica Resp. por aplicar o TCLE:* _____

Allergisa Pesquisa Dermato-Cosmética Ltda. *IRRITABILIDADE - SENSIBILIZAÇÃO*

F-POP_15.01_ CT Rev.17 17/12/2018

ALLERGISA

ANEXO 2 GRUPO DE ESTUDO

Nº DO PARTICIPANTE	INICIAIS (NOME)	IDADE (ANOS)	SEXO	FOTOTIPO	STATUS
001	RMA	44	F	III	I
002	APBO	31	F	III	I
003	CABS	68	F	II	I
004	LFL	50	F	II	I
005	IPS	61	F	II	I
006	EVRSJ	42	F	III	I
007	MLSS	49	F	IV	I
008	NPF	58	F	III	I
009	TSB	22	F	IV	I
010	SRCB	41	F	III	I
011	SNB	45	M	III	I
012	KCVBS	41	F	II	I
013	BFF	18	F	VI	NI
014	CFS	49	F	III	I
015	EFO	39	F	III	I
016	TC	36	F	III	I
017	SR	56	F	III	I
018	JMCS	57	F	III	I
019	PSS	58	M	III	I
020	JBM	60	M	IV	I
021	FS	64	F	II	I
022	GCM	35	F	IV	I
023	MLSS	37	F	III	I
024	AJL	32	F	IV	I
025	ALAGM	40	F	II	I
026	EB	38	F	III	I
027	VJ	37	M	IV	I
028	LLF	41	F	III	I
029	JGS	35	F	III	I
030	CG	55	F	IV	I
031	CFA	46	F	III	I
032	RRJ	59	F	IV	I
033	MJFS	63	F	III	I

F = feminino; M = masculino
Participantes falha de seleção/desistentes não tiveram seus fototipos classificados – N/A (Não aplicável)
Fototipo segundo Fitzpatrick:
I – Pele branca - Muito sensível ao sol (queima com facilidade, nunca bronzeia)
II – Pele branca - Sensível ao sol (queima com facilidade, bronzeia muito pouco)
III – Pele morena clara - Sensibilidade Normal ao sol (queima moderadamente, bronzeia moderadamente e uniforme)
IV – Pele morena moderada - Sensibilidade Normal ao sol (queima pouco, bronzeia com facilidade)
V – Pele morena escura - Pouco sensível ao sol (queima raramente, bronzeia bastante)
VI – Pele negra - Insensível ao sol (nunca queima, totalmente pigmentada)
I = Incluído;
NI = Não Incluído (possuir alguns dos critérios de não inclusão e/ou não possuir alguns dos critérios de inclusão)
FS = Falha de Seleção verificada após o início do estudo
DE = Desistente após consentimento do TCLE e antes da avaliação clínica inicial

Grupo de Estudo: Continuação

Nº DO PARTICIPANTE	INICIAIS (NOME)	IDADE (ANOS)	SEXO	FOTOTIPO	STATUS
034	SEM	46	F	III	I
035	SMSG	22	F	III	I
036	FASG	53	F	II	I
037	SSSL	31	F	III	I
038	QSV	25	F	III	I
039	ZC	59	F	III	I
040	MASS	38	F	III	I
041	VDO	21	F	III	I
042	MAS	37	F	II	I
043	DDA	69	F	III	I
044	CRS	63	F	II	I
045	SMO	49	F	IV	I
046	SRS	28	M	II	I
047	JLC	27	M	III	I
048	GCCGP	22	M	IV	I
049	MAJS	24	F	III	NI
050	GHGS	21	M	IV	I
051	CVBC	37	F	II	I
052	LAS	44	F	IV	I
053	BB	21	F	III	I
054	RCB	48	F	IV	I
055	EFRM	42	F	IV	I
056	RSM	52	F	IV	I
057	EPVB	53	F	III	I
058	LPF	19	F	III	I
059	VPVB	34	F	III	NI
060	FCM	35	F	IV	I
061	LMM	38	F	III	I
062	EBS	56	F	IV	I
063	HPS	32	M	III	I
064	MSAR	59	F	IV	I
065	AROF	56	F	II	I

F = feminino; M = masculino
Participantes falha de seleção/desistentes não tiveram seus fototipos classificados – N/A (Não aplicável)
Fototipo segundo Fitzpatrick:
I – Pele branca - Muito sensível ao sol (queima com facilidade, nunca bronzeia)
II – Pele branca - Sensível ao sol (queima com facilidade, bronzeia muito pouco)
III – Pele morena clara - Sensibilidade Normal ao sol (queima moderadamente, bronzeia moderadamente e uniforme)
IV – Pele morena moderada - Sensibilidade Normal ao sol (queima pouco, bronzeia com facilidade)
V – Pele morena escura - Pouco sensível ao sol (queima raramente, bronzeia bastante)
VI – Pele negra - Insensível ao sol (nunca queima, totalmente pigmentada)
I = Incluído;
NI = Não Incluído (possuir alguns dos critérios de não inclusão e/ou não possuir alguns dos critérios de inclusão)
FS = Falha de Seleção verificada após o início do estudo
DE = Desistente após consentimento do TCLE e antes da avaliação clínica inicial

Grupo de Estudo: Continuação

Nº DO PARTICIPANTE	INICIAIS (NOME)	IDADE (ANOS)	SEXO	FOTOTIPO	STATUS
066	VL	36	F	II	I
067	RZ	64	F	II	I
068	PM	32	F	IV	I
069	RPC	39	M	IV	I
070	ESM	32	F	III	I
071	RAFF	40	F	II	I
072	AASA	21	F	III	I
073	BEM	55	F	II	I
074	APAM	24	F	III	I
075	MB	49	F	II	I
076	MBR	45	F	II	I
077	KAS	25	F	III	I
078	ESS	41	F	III	I
079	DRS	56	M	II	I
080	RCB	45	F	IV	I
081	MRSB	50	F	III	NI
082	IRB	18	M	III	I
083	RB	47	M	II	I
084	BL	26	F	IV	I
085	JPG	26	M	III	I
086	VWBF	28	M	III	I
087	WACCB	25	M	III	I
088	LAM	48	F	III	I
089	TSO	36	F	III	I

F = feminino; M = masculino
Participantes falha de seleção/desistentes não tiveram seus fototipos classificados – N/A (Não aplicável)
Fototipo segundo Fitzpatrick:
I – Pele branca - Muito sensível ao sol (queima com facilidade, nunca bronzeia)
II – Pele branca - Sensível ao sol (queima com facilidade, bronzeia muito pouco)
III – Pele morena clara - Sensibilidade Normal ao sol (queima moderadamente, bronzeia moderadamente e uniforme)
IV – Pele morena moderada - Sensibilidade Normal ao sol (queima pouco, bronzeia com facilidade)
V – Pele morena escura - Pouco sensível ao sol (queima raramente, bronzeia bastante)
VI – Pele negra - Insensível ao sol (nunca queima, totalmente pigmentada)
I = Incluído;
NI = Não Incluído (possuir alguns dos critérios de não inclusão e/ou não possuir alguns dos critérios de inclusão)
FS = Falha de Seleção verificada após o início do estudo
DE = Desistente após consentimento do TCLE e antes da avaliação clínica inicial