



MINISTÉRIO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E MEDICAMENTOS ESTRATÉGICOS - CGAFME
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

Ofício-Circular nº 44/2018/CGAFME/DAF/SCTIE/MS

Brasília, 12 de setembro de 2018.

Senhores(as) Gestores(as)
Assistência Farmacêutica Estadual

Assunto: Esclarecimentos acerca da segurança da utilização do repelente de uso tópico distribuído pelo Governo Federal.

Senhores(as) Gestores(as),

1. Circula nas mídias sociais um vídeo com conteúdo que questiona a segurança da utilização, por gestantes, do repelente de uso tópico distribuído pelo Governo Federal, por intermédio do Ministério da Saúde, com vista a proteção individual contra o *Aedes aegypti*.
2. O referido vídeo demonstra uma suposta reação corrosiva do líquido repelente em contato com uma superfície metálica revestida de tinta e conclui que essa reação possa ser semelhante quando da aplicação do produto à pele humana o que tem provocado insegurança do público beneficiado pelo fornecimento gratuito do repelente de uso tópico quanto a sua utilização.
3. Insta consignar que o repelente de uso tópico adquirido e distribuído pelo Ministério da Saúde detém registro sanitário ativo/vigente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e teve, na etapa de contratação, eficácia comprovada por apresentação de laudos emitidos por laboratórios credenciados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS).
4. Esclarecemos que, segundo informações do fabricante, a formulação do repelente distribuído pelo Ministério da Saúde é incompatível e reativa com substâncias químicas, tais como superfícies com tintas, resinas, esmaltes, couros, tecidos, acrílicos, entre outros, o que pode justificar a suposta reação corrosiva demonstrada no vídeo em circulação.
5. Contudo não há evidências de que a reatividade da formulação do repelente nas superfícies e/ou materiais citados possam ser comparadas a reatividade do produto quando aplicado à pele humana. Adicionalmente compartilhamos os estudos de Fototoxicidade e Fotosensibilização (5643102) e Avaliação de Compatibilidade Dérmica (5643130) apresentados pelo fabricante e que atestam a segurança da utilização do repelente de uso tópico distribuído pelo Ministério da Saúde.
6. O Ministério da Saúde recomenda que toda reação adversa advinda do uso de produtos destinados à saúde humana, a exemplo do produto repelente em tela, seja devidamente notificada à ANVISA por intermédio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA.

Atenciosamente,

CLEONICE LISBETE SILVA GAMA

Diretora



Documento assinado eletronicamente por **Cleonice Lisbete Silva Gama, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 13/09/2018, às 18:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5668325** e o código CRC **514AA1E4**.

Referência: Processo nº 25000.159373/2018-54

SEI nº 5668325

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

Titulo do estudo: Avaliação de Fototoxicidade e Fotossensibilização
Estudo conduzido conforme: Protocolo de Sensibilização dérmica, Guia de segurança ANVISA 2012
Protocolo Ecolyzer: 032662.R
Instituto: LABORATÓRIOS ECOLYZER LTDA.
Endereço do instituto: Rua Sebastião Mazzoni, 263.
São Paulo - SP - Brasil
Numero de série do relatório: 032662.R - FTT
Patrocinador: NUTRIEX INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS LTDA.
Endereço: RUA 7, QD. ÁREA 1, LOTE C – ARAGUAIA, APARECIDA DE GOIÂNIA - GO CEP: 74981-070
Resumo do estudo: O produto investigacional SPRAY REPELENTE DE INSETOS COD20150902 de protocolo interno 032662.R foi submetido à avaliação do potencial de fototoxicidade e fotossensibilização cutânea, seguindo as Boas práticas Clínicas e Resolução CNS 466/12. 35 voluntários participaram do estudo pelo período de 5 semanas, com janela de retorno de ± 2 dias, aplicado de acordo com metodologia do estudo.
Resultado: Não foi observado potencial de fototoxicidade e fotossensibilização nos voluntários participantes do estudo. O produto foi considerado APROVADO para uso cosmético, conforme metodologia de investigação.
Médico investigador principal: Dra Roberta Pontes Farath
CRM: 112.458
Coordenador do estudo: Andrea Trugilo Jurado
CRQ: 04267041 - IV Região
Recebimento da Amostra: 11/09/2015
Início do Ensaio: 09/09/2015
Término do Ensaio: 09/10/2015
Emissão do Relatório: 27/10/2015
Amostra: SPRAY REPELENTE DE INSETOS COD20150902
Composição Química Declarada: VIDE ANEXO 4
Quantidade: 02 frascos
Lote Declarado: 7915A
Fabricação: 07/09/2015
Validade: 07/09/2017

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	3
2. OBJETIVO	4
3. METODOLOGIA DO ESTUDO.....	4
4. RESULTADOS	9
5. CONCLUSÃO	10
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	11
ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	12
ANEXO 2 – GRUPO DE ESTUDO.....	14
ANEXO 3 – FORMULÁRIO DE REAÇÕES ADVERSAS	15
ANEXO 4 – INFORMAÇÕES DO PRODUTO.....	17

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

1. INTRODUÇÃO

Define-se como cosmético qualquer produto de uso tópico, aplicado na pele humana que promova limpeza, embelezamento e/ou altere a aparência. Na sociedade atual, o aspecto estético vem ganhando cada vez mais importância e dessa forma a busca pela melhora da aparência levou a um grande crescimento na indústria de cosméticos e, junto com ele, veio a preocupação em garantir a segurança e a eficácia de seus produtos. A criação do Código de Defesa do Consumidor, as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde e mesmo a concorrência levaram a indústria a tomar uma atitude mais cautelosa no que diz respeito à ação e aos benefícios dos seus produtos.

Tendo em vista esse interesse em comprovar a ação de seus produtos, as indústrias realizam testes clínicos de eficácia e segurança em humanos, com acompanhamento de médicos dermatologistas.

Uma preocupação crescente da indústria de cosméticos é evitar possíveis reações adversas nos usuários de seus produtos. Afinal, o consumidor é muito mais crítico quanto à irritação cutânea provocada por um produto cosmético do que por um medicamento tópico.

Considera-se reação adversa qualquer sinal ou sintoma desencadeado por um produto tópico utilizado de maneira correta (FISHER, 1995). Entre as reações adversas cutâneas provocadas por estes produtos destaca-se a dermatite eczematosa de contato, urticária, acne e manchas (SAMPAIO & RIVITTI, 2000).

O potencial de irritação de um produto depende de uma série de variáveis: componentes usados, concentração dos ingredientes, absorção, quantidade aplicada, estado da pele, modo e frequência de aplicação e 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 utilizado, área da superfície cutânea e tempo de contato com a pele (ZATZ, 1995).

Os testes realizados com seres humanos são regulamentados 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 tenham protocolos aprovados por uma Comissão de Ética Médica e sigam os preceitos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/12 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012)

O teste de contato (*patch test*) é a principal ferramenta utilizada no diagnóstico de reação provocada por cosmético e na pesquisa de alergenicidade. Como os principais riscos potenciais do uso de um novo produto são a irritação, a alergia por sensibilização, a fototoxicidade e a fotossensibilização, na pesquisa

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

de alergenidade estão envolvidos os seguintes testes clínicos: irritabilidade dérmica primária e acumulada, sensibilização cutânea, fototoxicidade e fotossensibilização. Estes consistem em aplicações repetidas do produto na pele, e têm o objetivo de detectar possíveis irritações ou indução de sensibilização (KLIGMAN & WOODING, 1967, FISHER, 1995).

2. OBJETIVO

Avaliar o potencial de fototoxicidade e fotossensibilização cutânea do produto testado.

3. METODOLOGIA DO ESTUDO

3.1. SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS

Para as pesquisas Fototoxicidade foram selecionados voluntários de ambos os sexos, de fototipo III (FITZPATRICK), com idades entre 20 e 63 anos.

A amostra total do estudo (anexo 2) foi constituída por 35 voluntários. Conforme tabela abaixo, segue distribuição dos voluntários nas pesquisas.

PESQUISA	NÚMERO DE VOLUNTÁRIOS	SEXO		IDADE	
		Feminino	Masculino	Mínima	Máxima
Fotossensibilização	35	28	7	20	63
Fototoxicidade	35	28	7	20	63

Os critérios de exclusão para todas as pesquisas citadas acima compreenderam:

- ✓ Marcas cutâneas na área experimental que interfiram na avaliação de possíveis reações cutâneas (distúrbios da pigmentação, má-formações vasculares, cicatrizes, aumento de pilosidade, efélides e nevus em grande quantidade, queimaduras solares);
- ✓ Dermatoses ativas (local e disseminada) que possam interferir nos resultados do estudo;
- ✓ Gestantes ou lactantes;
- ✓ Antecedentes de reações alérgicas, irritação ou sensações de desconforto intensas a produtos de uso tópico: cosméticos e medicamentos;
- ✓ Voluntários com histórico de alergia ao material utilizado no estudo;
- ✓ Antecedentes de atopia;

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

- ✓ Antecedentes de patologias agravadas ou desencadeadas pela radiação ultravioleta;
- ✓ Portadores de imunodeficiências;
- ✓ Transplantados renais, cardíacos ou hepáticos;
- ✓ Exposição solar intensa ou a sessão de bronzamento até 15 dias antes da avaliação inicial;
- ✓ Previsão de exposição solar intensa ou a sessão de bronzamento, durante o período de condução do estudo;
- ✓ Previsão de tomar banho de mar, piscina ou sauna durante o estudo;
- ✓ Voluntários que praticam esportes aquáticos;
- ✓ Uso dos seguintes medicamentos de uso tópico sistêmico: imunossupressores, anti-histamínicos, antiinflamatórios não hormonais, e corticóides até duas semanas antes da seleção;
- ✓ Tratamento com vitamina A ácida e/ou seus derivados via oral ou tópica até 01 mês antes do início do estudo;
- ✓ Previsão de vacinação durante a realização do estudo ou até 03 semanas antes do estudo;
- ✓ Estar participando de outro estudo;
- ✓ Qualquer condição não mencionada acima que, na opinião do investigador, possa comprometer a avaliação do estudo;
- ✓ Histórico de ausência de aderência ou de indisposição em aderir ao protocolo de estudo;
- ✓ Profissionais diretamente envolvidos na realização do presente protocolo e seus familiares.

Os critérios de Inclusão para essa pesquisa foram:

- ✓ Idade entre 18 e 65 anos;
- ✓ Fototipo I a III (FITZPATRICK).
- ✓ Estar saudável
- ✓ Estar ciente e de acordo com o Termo de Consentimento Livre e esclarecido – TCLE (ANEXO 01)

As seguintes medicações, de uso tópico ou sistêmico, foram proibidas durante o estudo:

- ✓ Antiinflamatórios não hormonais de uso contínuo e que, na opinião do investigador, interfiram na pesquisa;
- ✓ Corticóides;
- ✓ Anti-histamínicos;
- ✓ Imunossupressores;
- ✓ Vitamina A ácida e derivados.

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

Ficou também proibido durante o estudo todo e qualquer tratamento estético, cosmiátrico ou dermatológico na região corporal. Caso fosse necessário uso terapêutico de alguma medicação acima citada, o voluntário seria excluído do estudo.

Os voluntários foram submetidos a exame dermatológico.

3.2. PRODUTO AVALIADO

As informações do produto, declaradas pela indústria, estão descritas no anexo 4. Uma amostra do produto foi armazenada e mantida na Ecolyzer® por um período de 5 meses após a emissão do Relatório de Ensaio.

3.3. MATERIAL

Os materiais utilizados para realização dos testes foram:

- ✓ Cartela adesiva hipoalergênica 3M para teste de contato (*patch test*) com discos de papel de filtro de 1,0 cm² devidamente identificados;
- ✓ Fita semi-oclusiva hipoalergênica;
- ✓ Água destilada e/ou óleo mineral;
- ✓ Amostras do produto (fornecidas pela empresa contratante).

3.4. APLICAÇÃO DO PRODUTO

A amostra (0,05 g/cm²) foi aplicada tal e qual sobre o disco de papel de filtro (apósito). Foi utilizado água destilada como controle negativo. A seguir, foram fixados no dorso direito ou esquerdo (segundo aleatorização) e cobertos com fita semi-oclusiva hipoalergênica.

O produto e o controle foram aplicados no disco do papel de filtro durante toda a pesquisa, sempre nas mesmas letras correspondentes do papel de filtro.

3.5. AVALIAÇÃO DOS TESTES

Os sinais clínicos foram classificados conforme a tabela abaixo. Foi também verificada a imputabilidade ao produto-teste.

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

SINAIS CLÍNICOS											
/	Nada a relatar	Ed	Edema	Pu	Pústulas	No	Nódulos	Cr	Crosta		
E	Eritema	Pa	Pápulas	Bo	Bolhas	Re	Ressecamento / Descamação	V	Vesícula		
S	Efeito sabão	C	Coloração (hipercromia)								
CLASSIFICAÇÕES DOS SINAIS CLÍNICOS											
Vesículas ou pápulas	1	n° = 1 ou 2		Edema e eritema	1	Leve		Aparência do eritema e edema	d	Difuso	
					2	Moderado			p	Pontual	
	2	n° > 2			3	Severo/ intenso			peri	Periférico	

As sensações de desconforto relatadas foram descritas em relação à natureza (exemplo: ardência, pinicamento, prurido, repuxamento, resfriamento, aquecimento, etc.); foram classificadas quanto à intensidade como: leve, moderada ou intensa; quanto à localização; e quanto à duração; e foi verificada a imputabilidade ao produto teste.

3.6. TESTE CLÍNICO (KAIDBEY & KLIGMAN,1980; STORK,1965, STOTT & COL., 1970)

Definição

Fototoxicidade - aumento da reatividade cutânea à luz ultravioleta sem base imunológica. Clinicamente, manifesta-se por eritema inicial após período de latência de horas ou dias, pigmentação e, por vezes, formação de vesículas ou bolhas. A intensidade da doença dependerá da quantidade de radiação, tipo de pele, local de exposição e concentração da droga. Manifesta-se somente no local irradiado, ocorrendo na primeira exposição. Há lesão do DNA celular, das organelas citoplasmáticas e da membrana celular. Em nosso meio, o sumo e suco de frutas cítricas são os maiores responsáveis por esse tipo de fotodermatose.

Fotosensibilização - aumento da reatividade cutânea à luz ultravioleta com base imunológica. Essa resposta pode ocorrer somente em pequeno número de indivíduos, desde que previamente sensibilizados por drogas e radiação adequada.

Método de Teste Utilizado – Fototoxicidade

Após avaliação dermatológica inicial para checagem dos critérios de inclusão e exclusão, a fita com o patch hidratado foi aplicada sempre na mesma região (dorso direito ou esquerdo), devidamente protegida. Os olhos foram protegidos da incidência luminosa.

No primeiro dia foram aplicados os apósitos contendo os produtos. Após 48 horas, estes foram retirados e a região foi irradiada com UVA na dose de 4 J/cm². Os voluntários retornaram de acordo com a tabela a baixo:

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

	Terça	Quinta
Semana 1	Aplicação	Irradiação e avaliação final

Em todas as etapas os voluntários foram acompanhados pelo médico dermatologista responsável.

Método de Teste Utilizado - Fotossensibilidade

Os apósitos foram aplicados e, após 48 horas, estes foram retirados e a região foi irradiada com UVA na dose de 4 J/cm². Os voluntários retornaram durante quatro semanas de acordo com a tabela a baixo:

	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
Sem. 2	/	Aplicação	/	Irradiação e avaliação	/
Sem. 3	Intervalo				
Sem. 4	Intervalo				
Sem. 5	/	Aplicação	/	Irradiação e avaliação	/

Em todas as etapas os voluntários foram acompanhados por médico dermatologista responsável.

Fonte de Luz Utilizada

Utilizou-se um *Simulador Solar* constituído por duas lâmpadas de radiação ultravioleta (Ultra Vitalux) da Osram de 300 *Watts* com controle digital do tempo de irradiação, com abertura e fechamento automáticos para aplicação da luz e separação da radiação ultravioleta através de vidro transparente. A radiação foi controlada por um medidor de potência óptica, da *Solar Light Co. Inc.*[®]

Densidades de Energia

A dosagem de irradiação ultravioleta foi aplicada de acordo com os fototipos dos voluntários (FITZPATRICK). A radiação ultravioleta usada é correspondente a, aproximadamente, uma hora de exposição solar, ao meio dia de um dia típico ensolarado de janeiro na região de Campinas, latitude de 22°53'20" sul e longitude de 47°04'39" oeste é de 3,6 MED.

Condições de Trabalho

- ✓ Distância da lâmpada: 32 cm
- ✓ Área de teste irradiada: 0,09 m²
- ✓ Output da lâmpada: 0,47 MED/cm² x min
- ✓ Tempo de radiação UV: 4 minutos

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

✓ Tempo de radiação UVA: 27 minutos (Irradiação total: 13,28 joules).

4. RESULTADOS

Para as pesquisas de Fotossensibilidade e Fototoxicidade completaram o estudo trinta e cinco (35) voluntários.

Não foram detectadas reações adversas (eritema, edema, pápulas ou vesículas) nas áreas de aplicações do produto e do controle, durante o período de estudo.

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

5. CONCLUSÃO

De acordo com a metodologia utilizada para avaliar o potencial de fotossensibilização e fototoxicidade cutânea do produto **SPRAY REPELENTE DE INSETOS COD20150902, CÓDIGO: 032662.R** encaminhado pela empresa **NUTRIEX INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS LTDA.**, pôde-se concluir:

O produto não provocou fotossensibilização e não se mostrou fototóxico, durante o período de estudo.

O produto é considerado Hipoalergênico.

Este relatório se destina exclusivamente à **Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde** e ao uso interno da empresa **NUTRIEX INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS LTDA.** Nenhuma informação deste relatório pode ser divulgada em quaisquer veículos de comunicação sem autorização por escrito do autor.

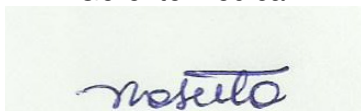
- O resultado refere-se à amostra recebida.
- Amostragem realizada pelo cliente.
- Este relatório atende os requisitos da NBR ISO/IEC 17025, o qual garante a rastreabilidade dos dados gerados no ensaio.
- É proibida a reprodução parcial deste Relatório.

Coordenadora Técnica:



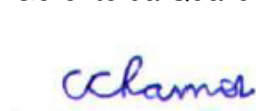
Andrea Trugilo Jurado
Tecnóloga em Cosméticos
CRQ: 04267041 IV Região
Data: 28/10/2015

Gerente Médica:



Dra. Roberta Pontes Farath
Médica dermatologista
CRM: 112.458
Data: 28/10/2015

Gerente da Qualidade:



Claudia C. Ramos
Garantia da Qualidade
CRQ: 04161558 IV Região
Data: 28/10/2015

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BARAN, R. & MAIBACH, H.I., (ed.). *Cosmetic Dermatology*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.
- [2] CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 466/12 do Ministério da Saúde. Diário Oficial, 12/12/2012.
- [3] DOOMS - GOOSSENS, A. Cosmetics as causes of allergic contact dermatitis. *Cutis*. **52**: 316-320, 1993.
- [4] FISHER, A.A. *Contact Dermatitis*, 2ª edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1995.
- [5] KAIDBEY, K.H. & KLIGMAN, A.M. Photomaximization test for identifying photoallergic contact sensitizers. *Contact Dermatitis*. **6**: 161-169, 1980.
- [6] 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.
- [7] MARZULLI, F.N. & MAIBACH, H. I. Model for evaluating skin irritants: A comparison of results obtained on animals and man using repeated skin exposures. *Fd. Cosmet. Toxicol.* **13**: 533-540, 1975.
- [8] PATHAK, M.A. Photobiology of melanin pigmentations. *J. Am. Acad. Derm.* **9**: 724-733, 1983.
- [9] SAMPAIO, S.A.P. & RIVITTI, E.A. *Dermatologia Básica*, 2ª edição, São Paulo, Artes Médicas, 2000.
- [10] STORK, H. Photoallergy and photosensitivity. *Arch. Derm.* **91**: 469-482, 1965.
- [11] STOTT, C.W. & COL. Evaluation of the phototoxic potencial of topically applied agents using long-wave ultraviolet. *J. Invest. Derm.* **55**: 335-338, 1970.
- [12] WILKINSON, D.S. & COL. Terminology of contact dermatites. *Acta Dermatovener (Stockolm)* **50**: 287-292, 1970.
- [13] ZATZ, J.L. Aumento da penetração cutânea. *Cosmetics & Toiletries*, **7**: 52-58, 1995.
- [14] ANVISA. Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos. 2. ed. Brasília, 2012.
- [15] RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA DA AGENCIA NACIONAL E VIGILÂNCIA SANITÁRIA, RDC 30/2012
- [16] BOAS PRATICAS CLINICAS: Documento das americas. IV conferencia pan-americana para harmonização da regulamentação farmaceutica. republica dominicana, 2005.
- [17] DECLARAÇÃO DE HELSINK DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA MUNDIAL. 52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, Escócia, 2000.
- [18] FITZPATRICK , T. B.; MOSHER, D. B. Pigmentação cutânea e distúrbios do metabolismo da melanina. In: ISSELBACHER, Kurt J. et al. **Medicina Interna** 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983.

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PESQUISA DE FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO

- Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa. Pedimos que entenda detalhadamente todas as etapas e, se concordar, assine este termo de consentimento;
- Esta pesquisa tem por objetivo observar os efeitos da aplicação de um produto na pele e comprovar o não aparecimento de fototoxicidade e fotossensibilização;
- Será aplicado o "teste de contato" no dorso direito e/ou esquerdo, sempre no mesmo local, em dias pré-estabelecidos (ver papel com datas de retorno), durante duas semanas consecutivas. As áreas de aplicação serão irradiadas com lâmpada ultravioleta A e B (UVA/UVB). Após esse período de "indução", você ficará em descanso por 14 dias e deverá retornar para aplicar novamente o "teste de contato" que será removido após 24 horas. Após a remoção, a área será avaliada, irradiada com lâmpada (UVA) e será realizada leitura após novas 24 horas.
- Não molhe o "teste de contato" durante todo o período de aplicação;
- Você será previamente avaliado(a) por um médico dermatologista e acompanhado(a) durante a realização da pesquisa. Todas as dúvidas surgidas durante e após o trabalho serão prontamente esclarecidas;
- Sua contribuição garantirá à comunidade um produto seguro e eficaz;
- Conforme legislação em vigor, você não receberá nenhuma quantia em dinheiro;
- Você poderá se retirar da pesquisa a qualquer instante se assim desejar, ou se necessário, a critério do pesquisador;
- Sua colaboração voluntária será de grande importância para o nosso trabalho, portanto pedimos que compareça nos horários e datas indicados durante o decorrer da pesquisa;
- Se houver qualquer modificação nos seus hábitos, solicitamos que nos comunique para melhor interpretação dos resultados;
- Não usar qualquer tipo de produto (desodorante ou antiperspirante, talco, óleo para banho, cremes, loções, perfumes, colônias e medicações tópicas) nas áreas próximas à do teste. Caso utilize algum destes produtos ou faça uso de medicação sistêmica, avise;
- No caso de coceira intensa ou outros sinais fortes de irritação, comunique imediatamente comparecendo ao local de aplicação do teste ou pelo telefone (11) 5058-0518 (horário comercial) ou telefone da Dr.^a Roberta Pontes (11) 98208-0922 (24h). ATENÇÃO: sempre ligar na Ecolyzer para retirar dúvidas e pedir informações;
- Garantimos que qualquer reação adversa provocada pelo produto em teste será acompanhada pelo médico dermatologista e/ou especialista responsável pelo projeto e que, se necessário, será fornecida a medicação adequada, assim como qualquer nova informação que seja relevante você será notificado;
- 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 do produto;
- Todas as informações obtidas sobre os voluntários são confidenciais e poderão ser checadas pelo patrocinador e pelas autoridades;
- Uma via deste termo permanecerá no arquivo da Ecolyzer e a outra de posse do voluntário;
- Todos os itens acima foram lidos e esclarecidos, em voz alta, para os voluntários.

OBRIGAÇÕES DO VOLUNTÁRIO NO TESTE:

- ✓ Comparecer às consultas e ao Instituto nas datas e horários combinados
- ✓ Evitar exposição solar intensa durante o período de teste
- ✓ Evitar banhos de mar/piscina durante o período de teste
- ✓ Evitar prática intensa de esportes
- ✓ Não molhar o adesivo
- ✓ Evitar roupas muito justas para não tirar o adesivo e não irritar a pele
- ✓ (Para pessoas do sexo feminino): Não estar grávida ou amamentando e estar fazendo uso de métodos para evitar a gravidez durante o período desse estudo. Comunicar imediatamente ao médico responsável pelo estudo se houver suspeita de gravidez durante o estudo

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

01

Eu,

Nome e sobrenome (*completo, sem abreviações*)

02

Data de Nascimento

Telefone para Contato

03

Nº do R.G.

Concordo em participar do estudo “**Estudo clínico, mono-cego, aleatorizado, controlado do potencial de fototoxicidade e fotossensibilização cutânea de um produto de aplicação tópica**” e declaro ter sido esclarecido sobre todos os itens acima.

04

Testemunha (*nome e sobrenome completo sem abreviações*).

Nº do R.G.

Assinatura da testemunha (*igual ao R.G. ou CNH*)

Data

Preencher somente quando o voluntário não for alfabetizado.

05

→

Assinatura do Voluntário (*igual ao R.G. ou CNH*)

Data

06

Assinatura do Responsável por Aplicar o TCLE.

Data

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

ANEXO 2 – GRUPO DE ESTUDO

Ref. Vol.	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Iniciais (Nome)	AAFD	MSM	MCRM	EMA	CCS	LSDB	CCA	RLC	AOS	ESA
Sexo	F	F	F	F	F	F	F	F	F	M
Idade (anos)	59	48	50	44	53	33	59	57	37	62
Fototipo	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III
Ref. Vol.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Iniciais (Nome)	SDSA	JPS	EAC	MLPSA	MAC	AAS	ACSO	SRR	WAS	SDS
Sexo	F	M	F	F	F	F	F	F	M	F
Idade (anos)	53	33	50	60	45	22	28	22	35	41
Fototipo	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III
Ref. Vol.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Iniciais (Nome)	MFA	RFG	TGF	NLS	ABBF	MGFP	ZCS	JC	RGC	RBC
Sexo	F	M	F	F	M	F	F	F	M	F
Idade (anos)	20	29	25	63	33	61	54	35	60	49
Fototipo	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III
Ref. Vol.	31	32	33	34	35					
Iniciais (Nome)	AS	NAA	MBF	DCM	JR					
Sexo	F	F	F	M	F					
Idade (anos)	31	18	38	42	34					
Fototipo	III	III	III	III	III					

Legenda: F = feminino; M = masculino.

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

ANEXO 3 – FORMULÁRIO DE REAÇÕES ADVERSAS

FORMULÁRIO DE REAÇÕES ADVERSAS

VOLUNTÁRIOS				
NOME (iniciais)	Nº	IDADE	SEXO	TELEFONE

PRODUTO: _____

INÍCIO DO USO: ____/____/____ INÍCIO DA REAÇÃO/EVENTO: ____/____/____

FOTOS: NÃO () SIM () DATA: ____/____/____

USO DE MEDICAMENTOS / OUTROS PRODUTOS ASSOCIADOS:

Responsável Técnico: _____

DESCRIÇÃO DO EVENTO ADVERSO:

EXAME CLÍNICO:

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:

CONDUTA/ORIENTAÇÃO:

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

CLASSIFICAÇÃO DA REAÇÃO/EVENTO ADVERSO:

LEVE () MODERADO () INTENSO () ÓBITO ()

SUSPENSÃO DO USO: NÃO () SIM () DATA: ____/____/____

EXAMES/LAUDOS ANEXADOS: NÃO () SIM ()

NEXO CAUSAL (ASSOCIAÇÃO COM O PRODUTO TESTADO):

- () Improvável
- () Possível
- () Provável
- () Muito provável
- () Certamente

Data: ____/____/____

Médico

RELATÓRIO DE ENSAIO
FOTOTOXICIDADE E FOTOSSENSIBILIZAÇÃO
FTT – 032662.R

ANEXO 4 – INFORMAÇÕES DO PRODUTO

COMPOSIÇÃO CONFIDENCIAL

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

Título do estudo: Avaliação de Compatibilidade Dérmica (Primária, acumulada e sensibilização em humanos) / HRIPT (Human Repeat Insult Patch Test)

Estudo conduzido conforme: Protocolo de Sensibilização dérmica, Guia de segurança ANVISA 2012

Protocolo Ecolyzer: 032662.R

Instituto: LABORATÓRIOS ECOLYZER LTDA.

Endereço do instituto: Rua Sebastião Mazzoni, 263.
São Paulo - SP - Brasil

Numero de série do relatório: 032662.R- HRIPT

Patrocinador: NUTRIEX INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS LTDA.

Endereço: RUA 7, QD. ÁREA 1, LOTE C – ARAGUAIA, APARECIDA DE GOIÂNIA - GO CEP: 74981-070

Resumo do estudo: O produto investigacional SPRAY REPELENTE DE INSETOS COD20150902 de protocolo interno 032662.R foi submetido à avaliação de Compatibilidade Dérmica (Primária, acumulada e sensibilização em humanos), seguindo as Boas práticas Clínicas e Resolução CNS 466/12.
53 voluntários participaram do estudo pelo período de 6 semanas, com janela de retorno de ± 2 dias, aplicado de acordo com metodologia do estudo.

Resultado: Não foi observado potencial de irritação dérmica (primária e acumulada) ou de sensibilização dérmica nos voluntários participantes do estudo. O produto foi considerado APROVADO para uso cosmético, conforme metodologia de investigação.

Médico investigador principal: Dra Roberta Pontes Farath
CRM: 112.458

Coordenador do estudo: Andrea Trugilo Jurado
CRQ: 04267041 - IV Região

Recebimento da Amostra: 11/09/2015

Início do Ensaio: 09/09/2015

Término do Ensaio: 16/10/2015

Emissão do Relatório: 28/10/2015

Amostra: SPRAY REPELENTE DE INSETOS COD20150902

Composição Química Declarada: VIDE ANEXO 4

Quantidade: 02 unidades de 100g cada

Lote Declarado: 7915A

Fabricação: 07/09/2015

Validade: 07/09/2017

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVO.....	4
3. METODOLOGIA DO ESTUDO.....	4
4. RESULTADOS	9
5. CONCLUSÃO.....	10
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	11
ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	12
ANEXO 2 – FORMULÁRIO DE REAÇÕES ADVERSAS	16
ANEXO 3 – GRUPO DE ESTUDO	14
ANEXO 4 – INFORMAÇÕES DO PRODUTO	17

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

1. INTRODUÇÃO

Define-se como cosmético qualquer produto de uso tópico, aplicado na pele humana que promova limpeza, embelezamento e/ou altere a aparência. Na sociedade atual, o aspecto estético vem ganhando cada vez mais importância e dessa forma a busca pela melhora da aparência levou a um grande crescimento na indústria de cosméticos e, junto com ele, veio a preocupação em garantir a segurança e a eficácia de seus produtos. A criação do Código de Defesa do Consumidor, as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde e mesmo a concorrência levaram a indústria a tomar uma atitude mais cautelosa no que diz respeito à ação e aos benefícios dos seus produtos.

Tendo em vista esse interesse em comprovar a ação de seus produtos, as indústrias realizam testes clínicos de eficácia e segurança em humanos, com acompanhamento de médicos dermatologistas.

Uma preocupação crescente da indústria de cosméticos é evitar possíveis reações adversas nos usuários de seus produtos. Afinal, o consumidor é muito mais crítico quanto à irritação cutânea provocada por um produto cosmético do que por um medicamento tópico.

Considera-se reação adversa qualquer sinal ou sintoma desencadeado por um produto tópico utilizado de maneira correta (FISHER, 1995). Entre as reações adversas cutâneas provocadas por estes produtos destaca-se a dermatite eczematosa de contato, urticária, acne e manchas (SAMPAIO & RIVITTI, 2000).

O potencial de irritação de um produto depende de uma série de variáveis: componentes usados, concentração dos ingredientes, absorção, quantidade aplicada, estado da pele, modo e frequência de aplicação e 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 utilizado, área da superfície cutânea e tempo de contato com a pele (ZATZ, 1995).

Os testes realizados com seres humanos são regulamentados 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 tenham protocolos aprovados por uma Comissão de Ética Médica e sigam os preceitos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/12 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012)

O teste de contato (*patch test*) é a principal ferramenta utilizada no diagnóstico de reação provocada por cosmético e na pesquisa de alergenidade. Como os principais riscos potenciais do uso de um novo produto são a irritação, a alergia por sensibilização, a fototoxicidade e a fotossensibilização, na pesquisa

RELATÓRIO DE ENSAIO

ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS

HRIPT– 032662.R

de alergenicidade estão envolvidos os seguintes testes clínicos: irritabilidade dérmica primária e acumulada, sensibilização cutânea, fototoxicidade e fotossensibilização. Estes consistem em aplicações repetidas do produto na pele, e têm o objetivo de detectar possíveis irritações ou indução de sensibilização (KLIGMAN & WOODING, 1967, FISHER, 1995).

2. OBJETIVO

Avaliar o potencial de irritabilidade dérmica primária, acumulada e sensibilização cutânea do produto testado em condições maximizadas de aplicação.

3. METODOLOGIA DO ESTUDO

3.1. SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS

Para as pesquisas de Irritabilidade Dérmica Primária, Irritabilidade Dérmica Acumulada e Sensibilização (Compatibilidade/HRIPT) foram selecionados voluntários de ambos os sexos, de fototipos III a IV (FITZPATRICK) com idades entre 18 e 65 anos.

Os voluntários foram submetidos a exame dermatológico. Na tabela abaixo segue a distribuição dos voluntários nas pesquisas.

PESQUISA	NÚMERO DE VOLUNTÁRIOS	SEXO		IDADE	
		Feminino	Masculino	Mínima	Máxima
Iritabilidade Dérmica Primária	53	42	11	18	65
Iritabilidade Dérmica Acumulada / Sensibilização (HRIPT)	53	42	11	18	65

Critérios de inclusão/exclusão

Os critérios de exclusão para todas as pesquisas citadas acima foram:

- ✓ Marcas cutâneas na área experimental que interfiram na avaliação de possíveis reações cutâneas (distúrbios da pigmentação, má-formações vasculares, cicatrizes, aumento de pilosidade, efélides e nevus em grande quantidade, queimaduras solares);
- ✓ Dermatoses ativas (local e disseminada) que possam interferir nos resultados do estudo;
- ✓ Gestantes ou lactantes;
- ✓ Antecedentes de reações alérgicas, irritação ou sensações de desconforto intensas a produtos de

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

uso tópico: cosméticos e medicamentos;

- ✓ Voluntários com histórico de alergia ao material utilizado no estudo;
- ✓ Antecedentes de atopia;
- ✓ Antecedentes de patologias agravadas ou desencadeadas pela radiação ultravioleta;
- ✓ Portadores de imunodeficiências;
- ✓ Transplantados renais, cardíacos ou hepáticos;
- ✓ Exposição solar intensa ou a sessão de bronzamento até 15 dias antes da avaliação inicial;
- ✓ Previsão de exposição solar intensa ou a sessão de bronzamento, durante o período de condução do estudo;
- ✓ Previsão de tomar banho de mar, piscina ou sauna durante o estudo;
- ✓ Voluntários que praticam esportes aquáticos;
- ✓ Uso dos seguintes medicamentos de uso tópico sistêmico: imunossupressores, anti-histamínicos, antiinflamatórios não hormonais, e corticóides até duas semanas antes da seleção;
- ✓ Tratamento com vitamina A ácida e/ou seus derivados via oral ou tópica até 01 mês antes do início do estudo;
- ✓ Previsão de vacinação durante a realização do estudo ou até 03 semanas antes do estudo;
- ✓ Estar participando de outro estudo;
- ✓ Qualquer condição não mencionada acima que, na opinião do investigador, possa comprometer a avaliação do estudo;
- ✓ Histórico de ausência de aderência ou de indisposição em aderir ao protocolo de estudo;
- ✓ Profissionais diretamente envolvidos na realização do presente protocolo e seus familiares.

Os critérios de Inclusão para essa pesquisa foram:

- ✓ Idade entre 18 e 65 anos;
- ✓ Fototipo I a IV.
- ✓ Estar saudável
- ✓ Estar ciente e de acordo com o Termo de Consentimento Livre e esclarecido – TCLE (ANEXO 01)

As seguintes medicações, de uso tópico ou sistêmico, foram proibidas durante o estudo:

- ✓ Antiinflamatórios não hormonais de uso contínuo e que, na opinião do investigador, interfiram na pesquisa;
- ✓ Corticóides;
- ✓ Anti-histaminícos;

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

- ✓ Imunossupressores;
- ✓ Vitamina A ácida e derivados.

Ficou também proibido durante o estudo todo e qualquer tratamento estético, cosmiátrico ou dermatológico na região corporal. Caso fosse necessário uso terapêutico de alguma medicação acima citada, o voluntário seria excluído do estudo.

3.2. PRODUTO AVALIADO

As informações do produto, declaradas pela indústria, estão descritas no ANEXO 4. Uma amostra do produto foi armazenada e mantida na Ecolyzer® por um período de 5 meses após a emissão do Relatório de Ensaio.

3.3. MATERIAL

Os materiais utilizados para realização dos testes foram:

- ✓ cartela adesiva hipoalergênica 3M para teste de contato (*patch test*) com discos de papel de filtro de 1,0 cm² devidamente identificados;
- ✓ fita semi-oclusiva hipoalergênica;
- ✓ seringa descartável de 1ml BD;
- ✓ óleo mineral e/ou água destilada;
- ✓ amostras do produto (fornecidas pela empresa contratante).
- ✓ caneta delével;

3.4. APLICAÇÃO DO PRODUTO

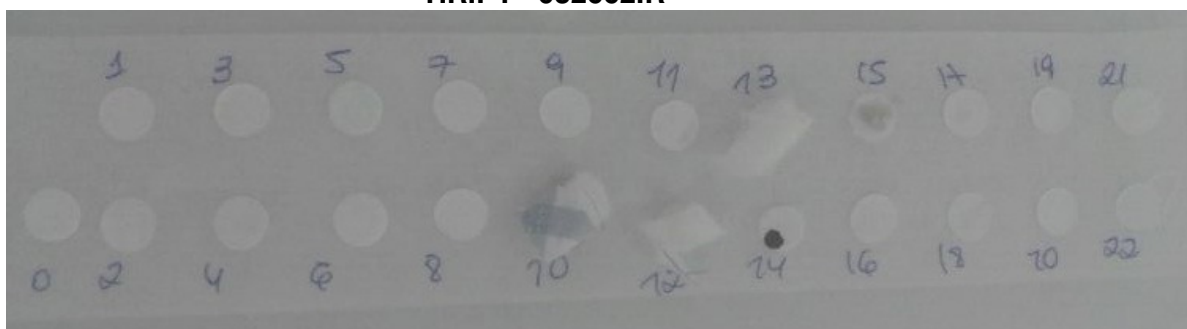
O objetivo e a metodologia da pesquisa foram esclarecidos para os voluntários e estes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 01) tendo sua confidencialidade garantida pelo uso de suas iniciais nas documentações da pesquisa.

As amostras foram aplicadas sobre disco de papel de filtro e juntos dos controles internos sobre a fita semi-oclusiva montaram uma Fita de patches. Foi utilizado água destilada como controle negativo. A seguir, a fita foi fixada no dorso direito ou esquerdo (segundo aleatorização).

Os voluntários foram identificados e são rastreados durante o período da pesquisa conforme registro no Caderno de investigação do estudo e seus dados estão no Anexo 03.

Exemplo de fita:

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R



Assistentes de pesquisa clínica (APC) ou pesquisadores devidamente treinados e qualificados aplicaram e reaplicaram as fitas com os patches hidratados, questionando os voluntários sobre perceptibilidade autóloga de algum evento adverso.

O investigador principal acompanhou todo o processo.

3.5. AVALIAÇÃO DOS TESTES

Os sinais clínicos serão classificados conforme a tabela abaixo. Será também verificada a imputabilidade ao produto-teste.

SINAIS CLÍNICOS										
/	Nada a relatar	Ed	Edema	Pu	Pústulas	No	Nódulos	Cr	Crosta	
E	Eritema	Pa	Pápulas	Bo	Bolhas	Re	Ressecamento / Descamação	V	Vesícula	
S	Efeito sabão	C	Coloração (hipercromia)							
CLASSIFICAÇÕES DOS SINAIS CLÍNICOS										
Vesículas ou pápulas	1	nº = 1 ou 2		Edema e eritema	1	Leve		Aparência do eritema e edema	d	Difuso
					2	Moderado			p	Pontual
	2	nº > 2			3	Severo/ intenso			peri	Periférico

As sensações de desconforto relatadas foram descritas em relação à natureza (exemplo: ardência, picicamento, prurido, repuxamento, resfriamento, aquecimento, etc.); foram classificadas quanto à intensidade como: leve, moderada ou intensa; quanto à localização; e quanto à duração; e foi verificada a imputabilidade ao produto teste.

Evento/reações/declarações adversas são relatadas e conduzidas segundo Formulário de evento adverso de responsabilidade do Pesquisador. (Anexo 02)

3.6. TESTES CLÍNICOS

3.6.1. Pesquisa de Irritabilidade Dérmica Primária (KLIGMAN & WOODING, 1967)

O método de teste utilizado foi o *patch test* (teste de contato ou epicutâneo).

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

Os locais de aplicação dos testes foram o dorso direito ou esquerdo dos voluntários, devidamente protegidos.

O teste de contato foi removido pelos pesquisadores após 48 horas de contato com a pele e as reações anotadas imediatamente após a retirada.

3.6.2. Pesquisa de Irritabilidade Dérmica Acumulada / Sensibilização (HRIPT) (KLIGMAN & WOODING, 1967; MARZULLI & MAIBACH, 1975)

A amostra foi aplicada sempre na mesma região, no dorso direito ou esquerdo, devidamente protegida. As aplicações foram executadas três vezes na semana, sendo que a primeira aplicação permaneceu em contato com a pele 48 horas. No final de semana, o teste de contato permaneceu aplicado por 72 horas. A pesquisa teve a duração de três semanas, num total de oito aplicações. A amostra foi reaplicada sobre a pele sempre no mesmo lugar e as reações anotadas. Após oito aplicações consecutivas seguiu-se um período de repouso de no mínimo quatorze dias, quando nenhum *patch* foi aplicado. Após esse intervalo de repouso, um *patch* simples da amostra foi aplicado no dorso direito ou esquerdo dos voluntários, em uma área virgem, ou seja, local onde não foi aplicado nenhum *patch*. O teste foi removido pelos pesquisadores após 48 horas de contato com a pele e as reações anotadas imediatamente após a retirada.

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

4. RESULTADOS

Para a pesquisa de Irritabilidade Dérmica Primária, Acumulada e Sensibilização completaram o estudo cinquenta e três (53) voluntários.

Não foram detectadas reações/eventos/declarações adversas (eritema, edema, pápulas ou vesículas) nas áreas de aplicações do produto, durante o período de estudo.

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

5. CONCLUSÃO

De acordo com a metodologia utilizada para avaliar o potencial de compatibilidade cutânea, irritação dérmica primária, irritação dérmica acumulada e sensibilização dérmica do produto **SPRAY REPELENTE DE INSETOS COD20150902, CÓDIGO: 032662.R HRIPT** encaminhado pela empresa **NUTRIEX INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS LTDA**, pôde-se concluir:

Pela avaliação de segurança cosmética:

Dos 53 voluntários inclusos, não houve reação/evento adverso ou declaração de desconforto.

53 voluntários finalizaram o estudo.

Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Primária;

Não foi observado potencial de Irritação Dérmica Acumulada;

Não foi observado potencial de Irritação Sensibilização Dérmica;

O produto foi considerado seguro, conforme Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos da ANVISA, 2012;

O produto foi Dermatologicamente testado e aprovado.

Este relatório se destina exclusivamente à **Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde** e ao uso interno da empresa **NUTRIEX INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS LTDA**. Nenhuma informação deste relatório pode ser divulgada em quaisquer veículos de comunicação sem autorização por escrito do autor.

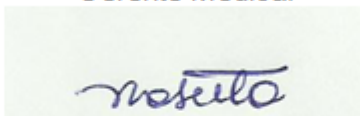
- O resultado refere-se à amostra recebida.
- Amostragem realizada pelo cliente.
- Este relatório atende os requisitos da NBR ISO/IEC 17025, o qual garante a rastreabilidade dos dados gerados no ensaio.
- É proibida a reprodução parcial deste Relatório.

Coordenadora Técnica:



Andrea Trugilo Jurado
Tecnóloga em Cosméticos
CRQ: 04267041 IV Região
Data: 28/10/2015

Gerente Médica:



Dra. Roberta Pontes Farath
Médica dermatologista
CRM: 112.458
Data: 28/10/2015

Gerente da Qualidade:



Claudia C. Ramos
Garantia da Qualidade
CRQ: 04161558 IV Região
Data: 28/10/2015

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ANVISA. Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos. 2. ed. Brasília, 2012.
- [2] BARAN, R.& MAIBACH, H.I., (ed.). Cosmetic Dermatology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.
- [3] DECLARAÇÃO DE HELSINK DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA MUNDIAL. 52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, Escócia, 2000.
- [4] DOOMS - GOOSSENS, A. Cosmetics as causes of allergic contact dermatitis. *Cutis*. **52**: 316-320, 1993.
- [5] FISHER, A.A. Contact Dermatitis, 2ª edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1995.
- [6] FITZPATRICK, T. B.; MOSHER, D. B. Pigmentação cutânea e distúrbios do metabolismo da melanina.
- [7] KAIDBEY, K.H. & KLIGMAN, A.M. Photomaximization test for identifying photoallergic contact sensitizers. *Contact Dermatitis*. **6**: 161-169, 1980.
- [8] 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.
- [9] MARZULLI, F.N. & MAIBACH, H. I. Model for evaluating skin irritants: A comparison of results obtained on animals and man using repeated skin exposures. *Fd. Cosmet. Toxicol.* **13**: 533-540, 1975
- [10] PATHAK, M.A. Photobiology of melanin pigmentations. *J. Am. Acad. Derm.* **9**: 724-733, 1983.
- [11] SAMPAIO, S.A.P. & RIVITTI, E.A. Dermatologia Básica, 2ª edição, São Paulo, Artes Médicas, 2000.
- [12] STORK, H. Photoallergy and photosensitivity. *Arch. Derm.* **91**: 469-482, 1965.
- [13] STOTT, C.W. & COL. Evaluation of the phototoxic potencial of topically applied agents using long-wave ultraviolet. *J. Invest. Derm.* **55**: 335-338, 1970.
- [14] WILKINSON, D.S. & COL. Terminology of contact dermatites. *Acta Dermatovener (Stockolm)* **50**: 287-292, 1970.
- [15] ZATZ, J.L. Aumento da penetração cutânea. *Cosmetics & Toiletries*, **7**: 52-58, 1995.
- [16] BOAS PRATICAS CLINICAS: Documento das americas. IV conferencia pan-americana para harmonização da regulamentação farmaceutica. republica dominicana, 2005.
- [17] Resolução CNS 466/12.

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
PESQUISA DE IRRITABILIDADE DÉRMICA PRIMÁRIA, CUMULATIVA E SENSIBILIZAÇÃO

- ✓ Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa. Pedimos que entenda detalhadamente todas as etapas e, se concordar, assine este termo de consentimento;
- ✓ Esta pesquisa tem por objetivo observar os efeitos da aplicação de um produto na pele e comprovar o não aparecimento de irritação e alergia;
- ✓ A duração do estudo será de uma semana para a pesquisa de Irritabilidade Primária e de seis semanas para a pesquisa de Irritabilidade Cumulativa e Sensibilização.
- ✓ Para pesquisa de Sensibilização, o voluntário deverá retornar à Ecolyzer após duas semanas de descanso, para a realização de uma nova aplicação com encerramento do teste após 48 horas;
- ✓ Não molhe o “teste de contato” durante todo o período de aplicação;
- ✓ Você será previamente avaliado(a) por um médico dermatologista e acompanhado(a) durante a realização da pesquisa. Todas as dúvidas surgidas durante e após o trabalho serão prontamente esclarecidas;
- ✓ Sua contribuição garantirá à comunidade um produto seguro e eficaz;
- ✓ Conforme legislação em vigor, você não receberá nenhuma quantia em dinheiro;
- ✓ Você poderá se retirar da pesquisa a qualquer instante se assim desejar, ou se necessário, a critério do pesquisador;
- ✓ Sua colaboração voluntária será de grande importância para o nosso trabalho, portanto pedimos que compareça nos horários e datas indicados durante o decorrer da pesquisa;
- ✓ Se houver qualquer modificação nos seus hábitos, solicitamos que nos comunique para melhor interpretação dos resultados;
- ✓ Não usar qualquer tipo de produto (desodorante ou antiperspirante, talco, óleo para banho, cremes, loções, perfumes, colônias e medicações tópicas) nas áreas próximas à do teste. Caso utilize algum destes produtos ou faça uso de medicação sistêmica, avise;
- ✓ No caso de coceira intensa ou outros sinais fortes de irritação, comunique imediatamente comparecendo ao local de aplicação do teste ou pelo telefone (11) 5058-0518 (horário comercial) ou telefone da Dr.^a Roberta Pontes Farath (11) 98208-0922 (24h). ATENÇÃO: sempre ligar na Ecolyzer para retirar dúvidas e pedir informações;
- ✓ Garantimos que qualquer reação adversa provocada pelo produto em teste será acompanhada pelo médico oftalmologista e/ou especialista responsável pelo projeto e que, se necessário, será fornecida a medicação adequada, atendimento médico, locomoção até o hospital onde será realizado o atendimento e serão pagas pela Ecolyzer a internação e todas as demais despesas que se fizerem necessárias para a garantia da saúde e do bem-estar pleno do voluntário;
- ✓ 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 do produto ou nos olhos;
- ✓ Todas as informações obtidas sobre os voluntários são confidenciais e poderão ser checadas pelo patrocinador e pelas autoridades;
- ✓ Uma via deste termo permanecerá no arquivo da Ecolyzer e a outra de posse do voluntário;
- ✓ Todos os itens acima foram lidos e esclarecidos, em voz alta, para os voluntários.

OBRIGAÇÕES DO VOLUNTÁRIO NO TESTE:

- ✓ Comparecer às consultas e ao Instituto nas datas e horários combinados
- ✓ Evitar exposição solar intensa durante o período de teste

ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS

HRIPT- 032662.R

- ✓ Evitar banhos de mar/piscina durante o período de teste
- ✓ Evitar prática intensa de esportes
- ✓ Não molhar o adesivo
- ✓ Evitar roupas muito justas para não tirar o adesivo e não irritar a pele
- ✓ (Para pessoas do sexo feminino): Não estar grávida ou amamentando e estar fazendo uso de métodos para evitar a gravidez durante o período desse estudo. Comunicar imediatamente ao médico responsável pelo estudo se houver suspeita de gravidez durante o estudo

01	Eu, Nome e sobrenome (<i>completo, sem abreviações</i>)
----	--

03	Nº do R.G.
----	------------

Concordo em participar do estudo “**Estudo clínico, mono-cego, aleatorizado, controlado do potencial de irritabilidade e sensibilização cutânea de um produto de aplicação tópica**” e declaro ter sido esclarecido sobre todos os itens acima.

04

Testemunha (nome e sobrenome completo sem abreviações).

Nº do R.G.

Assinatura da testemunha (igual ao R.G. ou CNH)

Data

Preencher somente quando o voluntário não for alfabetizado.

05	→ Assinatura do Voluntário (<i>igual ao R.G. ou CNH</i>)	 Data
06	Assinatura do Responsável por Aplicar o TCLE.	 Data

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT- 032662.R

ANEXO 2 – FORMULÁRIO DE REAÇÕES ADVERSAS

FORMULÁRIO DE REAÇÕES ADVERSAS

VOLUNTÁRIOS				
NOME (iniciais)	Nº	IDADE	SEXO	TELEFONE

PRODUTO: _____

INÍCIO DO USO: ____ / ____ / ____ INÍCIO DA REAÇÃO/EVENTO: ____ / ____ / ____

FOTOS: NÃO () SIM () DATA: ____ / ____ / ____

USO DE MEDICAMENTOS / OUTROS PRODUTOS ASSOCIADOS:

Responsável Técnico: _____

DESCRIÇÃO DO EVENTO ADVERSO:

EXAME CLÍNICO:

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:

CONDUTA/ORIENTAÇÃO:

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

CLASSIFICAÇÃO DA REAÇÃO/EVENTO ADVERSO:

LEVE () MODERADO () INTENSO () ÓBITO ()

SUSPENSÃO DO USO: NÃO () SIM () DATA: ____/____/____

EXAMES/LAUDOS ANEXADOS: NÃO () SIM ()

NEXO CAUSAL (ASSOCIAÇÃO COM O PRODUTO TESTADO):

- () Improvável
- () Possível
- () Provável
- () Muito provável
- () Certamente

Data: ____/____/____

Médico

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

ANEXO 3 – GRUPO DE ESTUDO

Ref. Vol.	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Iniciais (Nome)	AAFD	MSM	MCRM	EMA	MCS	CCS	LSDB	CCA	RLC	AOS
Sexo	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Idade (anos)	59	48	50	44	49	53	33	59	57	37
Fototipo	III	III	III	III	IV	III	III	III	III	III
Ref. Vol.	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Iniciais (Nome)	ESA	SDSA	JPS	EAC	MLPSA	MAC	AAS	ACSO	SRR	WAS
Sexo	M	F	M	F	F	F	F	F	F	M
Idade (anos)	62	53	33	50	60	45	22	28	22	35
Fototipo	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III
Ref. Vol.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Iniciais (Nome)	VBC	SDS	MFA	RFG	TGF	NLS	ABBF	MGFP	ZCS	JC
Sexo	F	F	F	M	F	F	M	F	F	F
Idade (anos)	30	41	20	29	25	63	33	61	54	35
Fototipo	IV	III	III	III	III	III	III	III	III	III
Ref. Vol.	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Iniciais (Nome)	RGC	RBC	AS	NAA	MBF	DCM	FSG	VFP	JR	ISF
Sexo	M	F	F	F	F	M	F	F	F	F
Idade (anos)	60	49	31	18	38	42	33	46	34	62
Fototipo	III	III	III	III	III	III	IV	IV	III	III
Ref. Vol.	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Iniciais (Nome)	BAD	APS	MFC	LBD	MCR	JMB	APF	JLS	KS	SB
Sexo	F	M	F	M	F	F	F	M	M	F
Idade (anos)	56	48	27	39	60	26	20	34	65	47
Fototipo	III	III	IV	IV	IV	III	III	III	III	III
Ref. Vol.3	51	52	53							
Iniciais (Nome)	RSP	MDR	JSB							
Sexo	F	F	F							
Idade (anos)	50	65	40							
Fototipo	III	III	III							

F = Feminino;

M = Masculino.

	Voluntário desistente
--	-----------------------

RELATÓRIO DE ENSAIO
ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE COMPATIBILIDADE POR HRIPT EM HUMANOS
HRIPT– 032662.R

ANEXO 4 – INFORMAÇÕES DO PRODUTO

COMPOSIÇÃO CONFIDENCIAL