



AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE UM PRODUTO COSMÉTICO PREENCHEDOR DE RUGAS EM MULHERES COM RUGAS DE DIVERSOS GRAUS APÓS 56 DIAS EM CONDIÇÕES NORMAIS DE USO

Número do relatório final:	1718CBCL221, Versão 04 de 14 de março de 2018
Data de submissão:	22 de janeiro de 2018
Número do protocolo:	1718CBCL221, Versão 01 de 03 de novembro de 2017
Número do estudo CIDP Brasil:	1718CBCL221
Número do orçamento:	1718CBCL221, Versão 05 de 25 de outubro de 2017
Nome do projeto do patrocinador:	Projeto Philosophy
Produto investigacional:	Creme preenchedor de rugas – fórmula 2017.444.002.08
Aspecto e modo de aplicação:	Creme Aplicar 2x/dia em todo rosto com movimentos circulares
Produto padrão utilizado concomitantemente:	Protetor Solar Facial FPS 30 – formula 2016.283.003.01
Patrocinador:	Botica Comercial Farmacêutica Ltda. Av. Rui Barbosa, 3450 São José dos Pinhais – PR - BRASIL
Instituto de pesquisa:	CIDP Brasil Rua dos Inválidos, 212 - 4º andar 20231-048 Centro Rio de Janeiro – RJ – BRASIL
Investigador principal:	Fábio SANCHES
Coordenador do estudo:	Raphael CLARK CIDP Brasil Rua dos Inválidos, 212 - 4º andar 20231-048 Centro Rio de Janeiro – RJ – BRASIL
Arquivamento:	
Período de arquivamento:	05 anos
Número de páginas:	49

O estudo foi realizado no espírito das Boas Práticas Clínicas.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	4
2.	SIGLAS E DEFINIÇÕES.....	4
3.	REFERÊNCIA AO PROTOCOLO	4
4.	OBJETIVOS DO ESTUDO	5
4.1.	Objetivos primários	5
4.2.	Objetivo secundário.....	5
5.	PRODUTO INVESTIGACIONAL E PRODUTO PADRÃO	5
5.1.	Produto investigacional e produto padrão.....	5
5.1.1.	<i>Creme Preenchedor.....</i>	<i>5</i>
5.1.2.	<i>Produto padrão – Protetor Solar Facial FPS 30 (usado concomitantemente)</i>	<i>5</i>
5.2.	Controle de peso do produto investigacional	5
5.3.	Devolução e destruição dos produtos	6
6.	METODOLOGIA UTILIZADA	6
6.1.	Desenho do estudo.....	6
6.2.	Procedimentos gerais	6
6.2.1.	<i>Avaliação do grau de rugosidade dos olhos (critério de inclusão - Grupo 01 e 02).....</i>	<i>7</i>
6.2.2.	<i>Avaliação com Corneometer® CM 825 (Grupo 1 apenas)</i>	<i>7</i>
6.2.3.	<i>Avaliação com Cutometer® MPA 580 (Grupo 1 apenas)</i>	<i>7</i>
6.2.4.	<i>Fotografias padronizadas utilizando o VISIA-6® (Grupo 1 apenas).....</i>	<i>8</i>
6.2.5.	<i>Avaliação das rugas com o Primos^{lite} Optical 3D (Grupo 1 apenas)</i>	<i>8</i>
6.2.6.	<i>Avaliação das rugas perilabiais</i>	<i>8</i>
6.2.7.	<i>Questionário de avaliação subjetiva (Grupo 01 e 02).....</i>	<i>8</i>
6.3.	Fluxograma do estudo	9
6.4.	Detalhamento das visitas ao instituto de pesquisa	9
6.4.1.	<i>Grupo 01.....</i>	<i>9</i>
7.	PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	12
7.1.	População de análise de eficácia	12
7.2.	Estatística descritiva e ilustrações gráficas.....	13
7.3.	Evolução ao longo do tempo	13
7.4.	Limpeza dos dados para leituras do Cutometer®	13
7.5.	Desvios da limpeza dos dados do Primos®	13
7.6.	Análise adicional realizada para avaliação perilabial	13
7.7.	Abreviações utilizadas	14
7.8.	Softwares estatísticos utilizados.....	14
7.9.	Questionário de avaliação subjetiva (Grupo 1 e 2)	14
8.	PLANO DE INVESTIGAÇÃO	15
8.1.	Cronograma do estudo	15
8.2.	Obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	15
8.3.	Critérios de inclusão	15
8.4.	Critérios de não inclusão	16
8.5.	Restrições a serem seguidas durante o estudo	17
9.	CONTROLE E GARANTIA DA QUALIDADE	17
9.1.	Controle de qualidade	17
9.2.	Garantia da qualidade	17
9.3.	Visitas de monitoria, auditorias e inspeções	17

9.4.	Aspectos regulatórios e éticos.....	18
9.5.	Arquivamento da documentação	18
10.	ESTRUTURA ADMINISTRATIVA.....	18
11.	ACOMPANHAMENTO DO ESTUDO	19
11.1.	Características do painel final de participantes.....	19
11.2.	Desvios de protocolo	20
11.2.1.	<i>Visitas não realizadas.....</i>	<i>20</i>
11.2.2.	<i>Avaliação instrumental.....</i>	<i>20</i>
12.	EVENTOS ADVERSOS/ EVENTOS ADVERSOS GRAVES/ GRAVIDEZ	20
12.1.	Intolerância local	20
12.2.	Evento adversos grave/ Gravidez	21
13.	RESULTADOS.....	22
13.1.	Leituras do Corneometer®	22
13.2.	Leituras do Cutometer®	23
13.2.1.	<i>R0</i>	<i>23</i>
13.2.2.	<i>R7</i>	<i>24</i>
13.1.	Leituras do Primos®	25
13.1.1.	<i>Profundidade média da ruga - Testa</i>	<i>25</i>
13.1.2.	<i>Profundidade média da maior ruga - Testa.....</i>	<i>26</i>
13.1.3.	<i>Profundidade máxima da maior ruga – Testa</i>	<i>27</i>
13.1.4.	<i>Área de ruga – Testa</i>	<i>28</i>
13.1.5.	<i>Volume de ruga – Testa.....</i>	<i>29</i>
13.1.6.	<i>Profundidade média das rugas – “Pé de galinha”.....</i>	<i>30</i>
13.1.7.	<i>Profundidade média da maior ruga – “Pé de galinha”</i>	<i>31</i>
13.1.8.	<i>Profundidade máxima da maior ruga – “Pé de galinha”</i>	<i>32</i>
13.1.9.	<i>Área de ruga – “Pé de galinha”</i>	<i>33</i>
13.1.10.	<i>Volume de ruga – “Pé de galinha”</i>	<i>34</i>
13.1.11.	<i>Profundidade média das rugas e profundidade média da maior ruga– “Bigode chinês.....</i>	<i>35</i>
13.1.12.	<i>Profundidade máxima da maior ruga – “Bigode chinês”</i>	<i>36</i>
13.1.13.	<i>Área de ruga – “Bigode chinês”</i>	<i>37</i>
13.1.14.	<i>Volume de ruga – “Bigode chinês”</i>	<i>38</i>
13.1.15.	<i>Perilabial</i>	<i>39</i>
14.	CONCLUSÃO.....	40
15.	BIBLIOGRAFIA	42
16.	ASSINATURAS	43
	ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	44
	ANEXO III – FÓRMULA QUALITATIVA DO PRODUTO INVESTIGACIONAL	48
	ANEXO IV – ESCALA DE RUGAS DA REGIÃO PERILABIAL	49

1. INTRODUÇÃO

Segundo a definição adotada pela ANVISA na RDC 07/2015, Cosméticos, Artigos de Higiene Pessoal e Perfumes são "preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado".¹

Produtos cosméticos necessitam de estudos clínicos com humanos, para que as empresas possam oferecer ao consumidor o máximo de segurança com o mínimo risco, garantindo as melhores condições para o uso do produto. A avaliação da segurança do produto deve preceder a liberação do produto no mercado. Uma vez que produtos cosméticos são livremente acessíveis aos consumidores, devem ser seguros sob condições normais e previsíveis de uso. A busca pela segurança deve incorporar avanços contínuos no estado da arte da ciência cosmética.²

Segundo a legislação brasileira em estudos clínicos, qualquer produto, equipamento ou procedimento realizado em humanos, ainda sob desenvolvimento, deve seguir padrões éticos de avaliação. Assim, produtos cosméticos sob investigação devem seguir as recomendações das Boas Práticas Clínicas (BPC).³

O presente estudo teve por objetivo avaliar a eficácia de um produto cosmético preenchedor de rugas em mulheres apresentando rugas de diversos graus, assim como avaliar a eficácia percebida pelos participantes e a tolerância do produto após aplicação do mesmo por 56 dias.

Este estudo foi conduzido com um produto cosmético cuja segurança foi assegurada por um toxicologista.

2. SIGLAS E DEFINIÇÕES

- **TCLE:** Termo de consentimento livre e esclarecido
- **CRF:** *Case report form*
- **BPF:** Boas práticas de fabricação
- **BPC:** Boas práticas clínicas
- **INCI:** Nomenclatura Internacional de *Cosmetic Ingredient*
- **EA:** Evento adverso
- **EAG:** Evento adverso grave
- **TMF:** *Trial Master File*

3. REFERÊNCIA AO PROTOCOLO

Protocolo 1718CBCL221, Versão 01 de 03 de novembro de 2017.

4. OBJETIVOS DO ESTUDO

4.1. Objetivos primários

Avaliar a eficácia de um produto cosmético preenchedor de rugas em pelo menos 30 mulheres apresentando rugas de diversos graus após 56 dias em condições normais de uso.

4.2. Objetivo secundário

Avaliar a segurança e tolerância do produto investigacional após 56 dias de uso através de relatos de evento adverso e intolerância local em pelo menos 60 participantes.

5. PRODUTO INVESTIGACIONAL E PRODUTO PADRÃO

5.1. Produto investigacional e produto padrão

5.1.1. Creme Preenchedor

- Aspecto: Creme
- Nº da fórmula: 2017.444.002.08
- Nº do lote: Industrial
- Fabricação: 10/2017
- Validade: 36 meses
- Área de aplicação: Rosto
- Modo de uso: Com o rosto limpo e bem seco, aplicar o preenchedor em todo rosto, com movimentos circulares. Aguarde secar completamente, sem fazer movimentos faciais, como falar e sorrir. É necessário que fique com a face relaxada, sem expressões até secagem completa. Usar 2 vezes ao dia, pela manhã e à noite. Uso diário.
- Condições de armazenamento: Temperatura ambiente. Manter fora do alcance de crianças.

5.1.2. Produto padrão – Protetor Solar Facial FPS 30 (usado concomitantemente)

- Aspecto: Creme
- Nº da fórmula: 2016.283.003.01
- Nº do lote: 2
- Fabricação: 10/2017
- Validade: 36 meses
- Área de aplicação: Rosto
- Modo de uso: Após secagem do preenchedor pela manhã, aplicar o protetor com delicadeza. Reaplicar se necessário. Usar diariamente
- Condições de armazenamento: Temperatura ambiente. Manter fora do alcance de crianças.

5.2. Controle de peso do produto investigacional

O produto investigacional foi pesado antes de ser entregue aos participantes e depois da última aplicação para checar a boa adesão ao uso. O diário do participante também foi controlado, a fim de determinar o número real de aplicações do produto investigacional por participante. Este número pode ser

usado para calcular possíveis desvios no uso do produto investigacional e para realizar uma análise do consumo médio por participante.

5.3. Devolução e destruição dos produtos

O instituto de pesquisa enviará os produtos investigacionais utilizados no estudo para destruição, de acordo com o procedimento de gerenciamento de produtos investigacionais do CIDP Brasil. Toda documentação referente à destruição dos produtos é passível de rastreabilidade e estará disponível para o patrocinador sempre que solicitada.

NOTA: Os processos de armazenamento de amostra, rotulagem e controle de peso não foram aplicados aos protetores solares utilizados neste estudo. Foi mantida a mesma etiqueta enviada pelo patrocinador e todos os protetores serão enviados para destruição após finalização do estudo.

6. METODOLOGIA UTILIZADA

6.1. Desenho do estudo

Este foi um estudo experimental, monocêntrico, aberto, não-randomizado, em pelo menos 30 participantes adultos durante 56 dias com 06 visitas (D0, D7, D10, D14, D28 e D56). O produto investigacional foi aplicado no rosto pelo próprio participante, duas vezes por dia, de manhã e à noite, durante todo o estudo. Além do produto investigacional, os participantes também receberam um protetor solar padrão, que foi aplicado diariamente pela manhã, após secagem do preenchedor.

6.2. Procedimentos gerais

Em D0, após assinatura do termo de consentimento e verificação do histórico médico, dados demográficos e critérios de inclusão e não-inclusão por um técnico treinado (incluindo o grau de rugas) o participante incluído permaneceu numa sala com temperatura ($20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade ($50 \pm 10\%$) controladas por pelo menos 20 minutos. Após esta etapa foram realizadas as medidas instrumentais no rosto do participante com os equipamentos Corneometer® e Cutometer®. Em seguida, foram realizadas fotos do rosto do participante utilizando os equipamentos VISIA-6® e Primos®. Para o VISIA-6® foram tiradas fotos dos perfis frontal, esquerdo e direito com luz padrão e polarizada cruzada de cada participante e para o Primos® foi feita posteriormente a medida instrumental do grau de ruga nas regiões do bigode chinês, olhos (região do pé de galinha) e testa.

Após as fotos, o participante aplicou o produto investigacional pela primeira vez no Instituto de Pesquisa sob supervisão de um técnico treinado e na frente de um espelho. Foi verificada a ocorrência de eventos adversos /sensações de desconforto e em seguida todas as medidas coletadas inicialmente foram repetidas: Corneometer®, Cutometer®, VISIA-6® e Primos®. Além disso, o participante preencheu um questionário de avaliação subjetiva sobre a eficácia percebida do produto sob supervisão de um técnico treinado.

Ainda em D0 foi entregue o protetor solar padrão FPS 30 com instruções de uso e o diário do participante com instruções de preenchimento, no qual o participante registrou o uso do produto e ocorrência de eventos adversos. Em todas as visitas realizadas ao instituto de pesquisa, o diário do participante foi verificado a fim de acompanhar a ocorrência de eventos adversos bem como o uso de medicações concomitantes.

Após este período, o participante retornou ao instituto de pesquisa em D7, D10, D14, D28 e D56 e após verificação de eventos adversos, uso de medicações concomitantes e aclimação, foram repetidas novamente todas as atividades de D0: Corneometer®, Cutometer®, Primos®, VISIA-6® e questionário de avaliação subjetiva (eficácia percebida).

Em D28, foi recolhido o primeiro diário do participante e entregue um novo diário, que foi preenchido até D56. Em D56, o participante devolveu o produto investigacional, protetor padrão e o diário do participante.

NOTA: Uma janela de ± 48 horas foi permitida para todas as visitas.

6.2.1. Avaliação do grau de rugosidade dos olhos (critério de inclusão - Grupo 01 e 02)

Um técnico treinado avaliou a região periorbital em um dos lados da face, de forma randomizada, comparando a rugosidade observada na região investigacional com as imagens apresentadas no Atlas de Envelhecimento da Pele (Skin Aging Atlas), estabelecendo, um grau de rugosidade, que possibilitou a inclusão do participante conforme critério de inclusão.

6.2.2. Avaliação com Corneometer® CM 825 (Grupo 1 apenas)

Este método não-invasivo mede a capacitância elétrica da pele para avaliar a hidratação do estrato córneo. As medidas foram realizadas nas maçãs do rosto usando o Corneometer® CM 825 (Courage & Khazaka). O participante permaneceu por pelo menos 20 minutos em uma sala de aclimação com temperatura e umidade controladas (Temperatura: 24 ± 2 °C; Umidade Relativa: $50 \pm 10\%$). O participante estava deitado na maca, em um ângulo de 45°. A medição foi repetida três vezes em pontos diferentes na região periorbital (formando um triângulo) em um dos lados da face, de forma randomizada.

Foi preparada uma máscara de reposicionamento, que permitiu a avaliação no mesmo local em todos os diferentes tempos experimentais, em D0, D0Tim, D7, D10, D14, D28 e D56.

Este procedimento foi realizado de acordo com a instrução de trabalho do Instituto de Pesquisa (WI EQP-02 (GL) - Use, calibration and maintenance of corneometer CM825).

6.2.3. Avaliação com Cutometer® MPA 580 (Grupo 1 apenas)

O Cutometer® MPA 580 (Courage & Khazaka) avaliou a elasticidade das camadas superiores da pele. A elasticidade define o atributo da pele para mudar a sua forma mediante aplicação de uma força e voltar à sua forma original quando a força deixa de ser aplicada. O princípio desta técnica baseia-se na criação de uma pressão negativa na superfície da pele, que a deforma mecanicamente, possibilitando a medição do movimento vertical induzido através de um sistema óptico (composto por um díodo de infravermelhos, dois prismas e um sensor de luz). A quantidade de luz detectada pelo sensor é proporcional ao movimento da superfície da pele.

As medidas foram realizadas em uma sala com temperatura e umidade controlada (Temperatura: 20 ± 2 °C; Umidade Relativa: $50 \pm 10\%$). O participante permaneceu por pelo menos 20 minutos em aclimação nestas condições.

Para realizar a avaliação, o participante estava deitado, de forma que não tivesse tensão na pele da região que a medida foi realizada. As medidas foram feitas na região periorbital em um dos lados da face, de forma randomizada.

Foi preparada uma máscara de reposicionamento, que permitiu a avaliação no mesmo local em todos os diferentes tempos experimentais, em D0, D0Tim, D7, D10, D14, D28 e D56.

Este procedimento foi realizado de acordo com a instrução de trabalho do Instituto de Pesquisa (WI EQP-36 (GL) - *Calibration and use of the cutometer MPA 580 within CIDP group*).

6.2.4. Fotografias padronizadas utilizando o VISIA-6® (Grupo 1 apenas)

Fotografias padronizadas da face dos participantes foram tiradas utilizando o equipamento fotográfico VISIA-6® (Canfield). Este equipamento fotográfico permite o correto reposicionamento da face nos diferentes tempos experimentais pois possui um suporte para apoio da cabeça e um sistema de sobreposição de imagens, possibilitando um registro de alta precisão.

Foram tiradas fotografias dos perfis direito, esquerdo e frontal dos participantes, utilizando luzes padrão e com polarização cruzada. Todas as fotografias serão disponibilizadas ao patrocinador para fins ilustrativos.

As fotografias foram sempre tiradas pelo mesmo técnico.

Este procedimento foi realizado de acordo com a instrução de trabalho do Instituto de Pesquisa (WI EQP-23 (BR) - *Use and maintenance of "Visia® version 6®" for standard face photography*).

6.2.5. Avaliação das rugas com o Primos^{lite} Optical 3D (Grupo 1 apenas)

O equipamento *Primos^{lite} Optical 3D* (Canfield) *in vivo* permite medir e avaliar rugas através da técnica de projeção de franjas, baseada em micro espelhos projetores digitais (DMD™: Digital Micro mirror Devices) diretamente na superfície cutânea dos participantes. As faixas com intensidade de brilho sinusoidal são projetadas na superfície do objeto medido e sua projeção é registrada em um ângulo triangular definido pela câmera. A topografia do objeto medido é calculada a partir da posição das faixas e do valor cinzento de todos os pontos individuais de imagem registrados.

O tempo de medida curto (68ms/imagem) garante uma pequena influência de movimento involuntário do participante aos resultados medidos.

As medidas foram realizadas em uma sala sem interferência da luz. Um suporte de reposicionamento do rosto foi usado em todas as medidas garantindo a padronização das medidas.

Este procedimento foi realizado de acordo com a instrução de trabalho do Instituto de Pesquisa (WI EQP-10 (GL) - *Use of Primos optical 3D skin measuring device*).

6.2.6. Avaliação das rugas perilabiais

A região perilabial foi avaliada por três avaliadores treinados independentes, através das fotografias registradas com o VISIA-6®, comparando a fotografia do participante de pesquisa com a escala de rugas de um atlas de envelhecimento da pele (Skin Aging Atlas – Anexo IV), estabelecendo, para cada cinética, um grau de rugosidade.

6.2.7. Questionário de avaliação subjetiva (Grupo 01 e 02)

Durante as visitas em D0 (Timediato) e em D7, D10, D14, D28 e D56 os participantes de ambos os grupos responderam a um questionário de avaliação subjetiva preparado pelo patrocinador considerando a aceitabilidade cosmética e eficácia percebida do produto investigacional, bem como os efeitos na pele percebidos pelos participantes durante a condução do estudo.

6.3. Fluxograma do estudo

Procedimentos	Visitas						
	D0	D0 - Tim	D7 (± 2 dias)	D10 (± 2 dias)	D14 (± 2 dias)	D28 (± 2 dias)	D56 (± 2 dias)
Explicação e assinatura do TCLE	X						
Dados demográficos/ histórico médico	X						
Verificação dos critérios de inclusão e não-inclusão	X						
Aclimação	X		X	X	X	X	X
Avaliação com o <i>Corneometer</i>	X	X	X	X	X	X	X
Avaliação com o <i>Cutometer</i>	X	X	X	X	X	X	X
Foto com o VISIA-6	X	X	X	X	X	X	X
Foto com o <i>Primos</i>	X	X	X	X	X	X	X
Aplicação do produto investigacional sob supervisão	X						
Questionário de avaliação subjetiva		X	X	X	X	X	X
Entrega do produto investigacional previamente pesado e do protetor solar		X					
Entrega do diário referente ao período de D0 a D28 com instruções de preenchimento		X					
Recolhimento do primeiro diário e entrega do diário referente ao período de D28 a D56 com instruções de preenchimento						X	
Verificação de eventos adversos/medicação concomitante		X	X	X	X	X	X
Verificação de critérios de exclusão			X	X	X	X	X
Checagem do diário do participante			X	X	X	X	X
Recolhimento do produto investigacional para pesagem posterior e do diário do participante referente ao período de D28 a D56							X
Recolhimento do primeiro diário e entrega do diário referente ao período de D28 a D56 com instruções de preenchimento						X	
Verificação de eventos adversos/medicação concomitante		X	X	X	X	X	X

6.4. Detalhamento das visitas ao instituto de pesquisa

As seguintes avaliações foram realizadas na ordem descrita:

6.4.1. Grupo 01

Visita 1 – D0T0 (Antes da aplicação do produto investigacional)

- Participantes compareceram ao Instituto de Pesquisa para receber explicações do estudo;
- Explicação de todos os procedimentos e restrições relacionados ao estudo, leitura do TCLE e obtenção do consentimento após esclarecimento de todas as dúvidas do participante de pesquisa;
- Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão (incluindo grau de rugas);
- Aclimação em sala com temperatura e umidade controlada por pelo menos 20 minutos;
- Coleta de medida instrumental com *Corneometer*® na face;
- Coleta de medida instrumental com *Cutometer*® na face;
- Foto com o VISIA-6® (perfil frontal, direito e esquerdo) com luz padrão e polarizada cruzada;

- Foto com Primos© para avaliação instrumental posterior do grau de ruga (bigode chinês, olhos e testa);
- Primeira aplicação do produto investigacional sob supervisão no Instituto de Pesquisa.

Visita 1 – D0Tim (Após aplicação do produto investigacional)

- Verificação de eventos adversos e sensações de desconforto;
- Coleta de medida instrumental com Corneometer© na face;
- Coleta de medida instrumental com Cutometer© na face;
- Foto com o VISIA-6© (perfil frontal, direito e esquerdo) com luz padrão e polarizada cruzada;
- Foto com Primos© para avaliação instrumental posterior do grau de ruga (bigode chinês, olhos e testa);
- Preenchimento de questionário de avaliação da eficácia percebida pelo participante sob supervisão de um técnico;
- Entrega de produto investigacional, protetor solar padrão e diário do participante referente ao período de D0 a D28 com instruções de uso e preenchimento respectivamente.

Visita 2 – D7 (\pm 2 dias)

- Verificação de eventos adversos e sensações de desconforto;
- Verificação de critérios de exclusão;
- Aclimação em sala com temperatura e umidade controlada por pelo menos 20 minutos;
- Coleta de medida instrumental com Corneometer© na face;
- Coleta de medida instrumental com Cutometer© na face;
- Foto com o VISIA-6© (perfil frontal, direito e esquerdo) com luz padrão e polarizada cruzada;
- Foto com Primos© para avaliação instrumental posterior do grau de ruga (bigode chinês, olhos e testa);
- Preenchimento de questionário de avaliação da eficácia percebida pelo participante sob supervisão de um técnico.

Visita 3 – D10 (\pm 2 dias)

- Verificação de eventos adversos e sensações de desconforto;
- Verificação de critérios de exclusão;
- Aclimação em sala com temperatura e umidade controlada por pelo menos 20 minutos;
- Coleta de medida instrumental com Corneometer© na face;
- Coleta de medida instrumental com Cutometer© na face;
- Foto com o VISIA-6© (perfil frontal, direito e esquerdo) com luz padrão e polarizada cruzada;
- Foto com Primos© para avaliação instrumental posterior do grau de ruga (bigode chinês, olhos e testa);
- Preenchimento de questionário de avaliação da eficácia percebida pelo participante sob supervisão de um técnico.

Visita 4 – D14 (\pm 2 dias)

- Verificação de eventos adversos e sensações de desconforto;
- Verificação de critérios de exclusão;
- Aclimação em sala com temperatura e umidade controlada por pelo menos 20 minutos;
- Coleta de medida instrumental com Corneometer© na face;
- Coleta de medida instrumental com Cutometer© na face;

- Foto com o VISIA-6© (perfil frontal, direito e esquerdo) com luz padrão e polarizada cruzada;
- Foto com Primos© para avaliação instrumental posterior do grau de ruga (bigode chinês, olhos e testa);
- Preenchimento de questionário de avaliação da eficácia percebida pelo participante sob supervisão de um técnico.

Visita 5 – D28 (± 2 dias)

- Verificação de eventos adversos e sensações de desconforto;
- Verificação de critérios de exclusão;
- Aclimação em sala com temperatura e umidade controlada por pelo menos 20 minutos;
- Coleta de medida instrumental com Corneometer© na face;
- Coleta de medida instrumental com Cutometer© na face;
- Foto com o VISIA-6© (perfil frontal, direito e esquerdo) com luz padrão e polarizada cruzada;
- Foto com Primos© para avaliação instrumental posterior do grau de ruga (bigode chinês, olhos e testa);
- Preenchimento de questionário de avaliação da eficácia percebida pelo participante sob supervisão de um técnico;
- Recolhimento do primeiro diário e entrega do diário referente ao período de D28 a D56.

Visita 6 – D56 (± 2 dias)

- Verificação de eventos adversos e sensações de desconforto;
- Verificação de critérios de exclusão;
- Aclimação em sala com temperatura e umidade controlada por pelo menos 20 minutos;
- Coleta de medida instrumental com Corneometer© na face;
- Coleta de medida instrumental com Cutometer© na face;
- Foto com o VISIA-6© (perfil frontal, direito e esquerdo) com luz padrão e polarizada cruzada;
- Foto com Primos© para avaliação instrumental posterior do grau de ruga (bigode chinês, olhos e testa);
- Preenchimento de questionário de avaliação da eficácia percebida pelo participante sob supervisão de um técnico;
- Devolução do PI e protetor solar e checagem do diário do participante;
- Finalização do estudo.

7. PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

7.1. População de análise de eficácia

A população considerada para fins de análise de eficácia consistiu de 31 dos 35 participantes incluídos.

Os seguintes participantes foram excluídos:

Participante	Motivo
110	Participante faltou a visita D14 e seguintes
114	Participante faltou a visita D10 e seguintes
118 e 126	Participante faltou a visita D56

Alguns participantes faltaram visitas intermediárias, tendo, portanto, dados faltantes em determinadas cinéticas. A tabela abaixo resume as razões:

Tabela 1: Razões para dados faltantes

Parâmetro	Nº de triagem	Nº do participante	Motivo
Corneometer®, Cutometer®, Primos (testa, “pé de galinha” e bigode chinês) e perilabial	S006	106	Participante faltou a visita D14
	S007	107	Participante faltou a visita D7
	S034	132	Participante faltou a visita D10
Corneometer® apenas	S035	133	Dado faltante para D14
Primos® (Nariz e Testa)	S011	111	Dado faltante para D10
Perilabial apenas	S001	101	Dado faltante para D7

Os dados disponíveis para os participantes mencionados anteriormente em outras cinéticas foram considerados para fins de análise. Desta forma, a tabela abaixo detalha o número de participantes considerado para cada parâmetro em cada cinética.

Tabela 2: Número de participantes considerados para fins de análise em cada parâmetro

Parâmetro	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D56
Corneometer®	31	31	30	30	29	31	31
Cutometer®	31	31	30	30	30	31	31
Primos® (Testa)	31	31	30	29	30	31	--
Primos® (“Pé de Galinha”)	31	31	30	30	30	31	--
Primos® (Bigode chinês)	31	31	30	29	30	31	--
Perilabial	31	31	29	30	30	31	31

7.2. Estatística descritiva e ilustrações gráficas

Yt representa os valores de Corneometer® e Cutometer® obtidos nas cinéticas t, onde t=D0T0, D0Tim, D7, D10, D14 e D28. Para cada parâmetro e cada cinética, a média, mediana e desvio padrão foram reportados.

Uma representação gráfica das médias $\pm 95\%$ IC foi produzida para avaliação visual da evolução através do tempo para cada parâmetro.

7.3. Evolução ao longo do tempo

A eficácia percentual do tratamento em cinéticas diferentes (após basal, D0T0) foi calculada no valor médio observado para cada parâmetro em cinéticas diferentes, conforme descrito na formula abaixo:

$$\% \text{ eficácia} = \frac{\bar{Y}_t - \bar{Y}_{D0T0}}{\bar{Y}_{D0T0}} \times 100$$

Para cada parâmetro, a significância da mudança através do tempo foi investigada na diferença entre Yt e Y0 utilizando teste t de Student para dados pareados uma vez a normalidade do dado de diferença, que foi verificada com o teste de Shapiro Wilk, não foi violada ao nível de 1% de significância.

As hipóteses nula e alternativa são definidas a seguir para cada cinética:

H₀: Não há diferença entre os dois pontos investigados

H₁: Há diferença entre os dois pontos investigados

A hipótese nula foi rejeitada quando um valor de p menor que 5% (0.05) foi revelado pelo procedimento estatístico.

7.4. Limpeza dos dados para leituras do Cutometer®

Para avaliação da elasticidade da pele, para cada participante em cada cinética o valor de R0 e R7 da curva 1 foi considerado para fins de análise.

7.5. Desvios da limpeza dos dados do Primos®

Durante a análise de imagem, os dados em D56 tiveram uma tendência de 3 a 4 vezes maior do que o baseline. O projetor do equipamento começou a perder pixels, portanto, a resolução / luz das imagens era muito baixa, não permitindo ao técnico realizar uma análise adequada. Devido a isso, dados em D56 não foram considerados para todos os parâmetros e todas as localizações.

7.6. Análise adicional realizada para avaliação perilabial

A significância da mudança ao longo do tempo foi investigada usando o procedimento ANOVA (com "tempo" e "avaliador" como fator fixo e "participantes" como fator aleatório) seguido pelo procedimento de Dunnett para a comparação entre pares entre Yt e Y0.

A hipótese nula foi então rejeitada se um valor p menor que 5% (0,05) fosse revelado pelo procedimento estatístico.

Observação: a média dos três avaliadores foi utilizada para fins de análise.

7.7. Abreviações utilizadas

- D: Dia
- DP: Desvio padrão
- IC: Intervalo de confiança
- LS: Significativo limite
- NS: Não significativo
- S: Significativo

7.8. Softwares estatísticos utilizados

- Microsoft Excel 2010 ou superior
- IBM SPSS versão 19.0

7.9. Questionário de avaliação subjetiva (Grupo 1 e 2)

Para o questionário de avaliação subjetiva, a contagem e o percentual de participantes respondendo às várias opções em cada questão e os tempos serão fornecidos. A possibilidade de agrupar as respostas antes de resumir as contagens e percentuais será explorada durante a análise.

8. PLANO DE INVESTIGAÇÃO

8.1. Cronograma do estudo

Recepção do produto investigacional:	27 de outubro de 2017
Início do estudo:	06 de novembro de 2017
Fim do estudo:	12 de janeiro de 2018
Data de submissão do relatório parcial (até D28):	15 de dezembro de 2017
Data de submissão do relatório final versão 01:	19 de janeiro de 2018
Data de submissão do relatório final versão 02:	23 de janeiro de 2018
Data de submissão do relatório final versão 03:	20 de fevereiro de 2018
Data de submissão do relatório final versão 04:	14 de março de 2018

8.2. Obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Antes da realização de qualquer procedimento do estudo:

- O TCLE foi assinado e pessoalmente datado pelo participante e pelo responsável do CIDP Brasil;
- O participante recebeu uma via original, de igual teor, assinada e datada por ambos.

Apenas participantes que consentiram em participar num ato voluntário assinando o TCLE após explicação completa do estudo, riscos envolvidos e procedimentos requeridos para adesão ao estudo foram parte do mesmo. O modelo do TCLE aplicado neste estudo pode ser encontrado no Anexo I deste relatório.

No TCLE não foi informado o nome da empresa patrocinadora para evitar viés nas respostas e avaliações do participante.

Uma cópia do TCLE assinado será arquivada junto aos documentos do participante e outra cópia foi entregue ao participante antes do início do estudo.

Após o processo de assinatura do TCLE foi aberto um CRF para cada participante onde foram registrados todos os dados coletados durante o estudo. Para garantir a confidencialidade dos participantes, seus nomes foram codificados no CRF. O código consistiu em escrever somente as três primeiras letras do último sobrenome e as duas primeiras letras do primeiro nome do participante. Também foi registrado no CRF, o número de rastreamento do participante, que foi fornecido de acordo com a ordem de assinatura do termo de consentimento (ex.: S001 para o primeiro participante do estudo que chegou ao instituto de pesquisa).

Os participantes incluídos também receberam um número do participante, de acordo com a ordem de inclusão. É importante ressaltar que os números de rastreamento e número do participante podem não coincidir, uma vez que participantes que consentiram podem não terem sido incluídos no estudo, devido a não atendimento aos requisitos mencionados abaixo.

8.3. Critérios de inclusão

Os participantes elegíveis para a inclusão neste estudo deveriam cumprir todos os critérios abaixo:

1. Participantes que tivessem assinado o TCLE;
2. Mulheres saudáveis com idade maior que 18 anos;
3. Todos os fototipos (Fitzpatrick);
4. Participantes apresentando rugas de diversos graus (2 (15%), 3 (15%), 4 (25%), 5 (25%), 6 (20%));
5. Participantes com classe social AB1 (10%), B2(25%) e C (65%);
6. Pele íntegra na região de aplicação do Produto Investigacional (PI);
7. Mulheres em idade reprodutiva que utilizassem um método anticoncepcional confiável há pelo menos um mês antes do início do estudo e que aceitassem manter um método anticoncepcional confiável durante todo o período de duração do estudo;
8. Participante com boa saúde geral e mental e que, na opinião do investigador não apresentasse anormalidades significativas ou relevantes no histórico médico ou durante a avaliação física;
9. Participante que aceitasse não alterar seus hábitos cosméticos durante o período do estudo;
10. Participante capaz de ler e compreender os documentos entregues;
11. Participante informado sobre os objetivos e procedimentos do estudo, que tenha dado seu consentimento livre e esclarecido, fosse cooperativo e ciente da necessidade e duração dos controles, de forma que uma perfeita adesão ao protocolo pudesse ser esperada;
12. Participante que tivesse residência fixa.

8.4. Critérios de não inclusão

Os participantes elegíveis para a inclusão neste estudo não deveriam apresentar nenhum critério descrito abaixo:

1. Gestantes ou lactantes;
2. Participante com distúrbios cutâneos na região das do rosto que pudessem interferir na avaliação;
3. Dermatoses ativas (local ou disseminada) que pudessem interferir nos resultados do estudo;
4. Antecedentes de reações alérgicas ou de irritação, a produtos de uso tópico: medicamentos, ou cosméticos da mesma categoria (ou outra categoria, mas que o investigador considerasse relevante);
5. Portadores de imunodeficiências;
6. 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 deveria ser de 1 mês antes da seleção, que a critério do investigador pudesse interferir com as análises do estudo;
7. Estar participando ou ter participado de outro estudo clínico encerrado há menos de 14 dias antes da seleção;
8. Qualquer condição não citada anteriormente que, na opinião do investigador, pudesse comprometer a avaliação do estudo;
9. Histórico de ausência de aderência ou de indisposição em aderir ao protocolo de estudo;
10. Profissionais diretamente envolvidos na realização do presente protocolo e seus familiares.

8.5. Restrições a serem seguidas durante o estudo

Nenhum outro produto cosmético deveria ser utilizado no rosto, exceto boca e nas pálpebras, durante todo o período do estudo, além do produto investigacional, protetor solar padrão fornecido e produtos de higiene que já estejam habituados a usar.

Os participantes não deveriam utilizar qualquer outro protetor solar nas regiões de teste que não o fornecido durante todo o estudo.

Além disso, todos os participantes foram solicitados a não tomar nenhum medicamento, exceto contraceptivos ou tratamentos diários, quando aplicável. Quando necessário, o medicamento que fosse utilizado deveria ser registrado no diário do participante e o instituto deve ser notificado.

Participantes que perdessem mais de quatro dias consecutivos de aplicação ou mais de 20% do total de aplicações durante o estudo foram excluídas.

9. CONTROLE E GARANTIA DA QUALIDADE

9.1. Controle de qualidade

O controle da qualidade foi aplicado em todas as fases de coleta e análise dos dados para garantir que toda a informação foi precisa e tratada corretamente. O CRF e demais documentos gerados no estudo foram verificados pela qualidade seguindo uma periodicidade e amostragem previamente definida no plano de auditoria interna do estudo. Além dos documentos, todo processo do estudo foi monitorado pelo responsável da qualidade a fim de garantir que este protocolo está sendo devidamente executado.

9.2. Garantia da qualidade

Além dos controles mencionados acima, aplicados ao longo do estudo, o instituto de pesquisa verificou todos os resultados e o relatório final do estudo, antes de serem entregues ao patrocinador, a fim de garantir que este estudo e os dados gerados cumprissem com este protocolo, com os procedimentos operacionais aplicáveis e com a BPC conforme ICH.

Apenas a cópia do protocolo transmitida pelo CIDP Brasil poderá ser considerada oficial. Documentos eletrônicos e digitais produzidos e transmitidos pelo CIDP Brasil não são protegidos por uma assinatura eletrônica. O conteúdo destes documentos não compromete, de maneira nenhuma, a responsabilidade do CIDP. Qualquer mudança será de total responsabilidade do autor da mudança, seja em nome do patrocinador ou independentemente.

Este estudo foi integralmente conduzido sob responsabilidade do CIDP Brasil.

9.3. Visitas de monitoria, auditorias e inspeções

O patrocinador pôde requerer visitas de monitoria, que permitiriam a verificação das condições do estudo, segundo determinado neste protocolo. O investigador permitiu monitoria e auditoria pelo patrocinador sempre que necessário assim como inspeções pelas autoridades regulatórias pertinentes.

Os CRF e demais documentos gerados durante o estudo estão disponíveis para monitoria por representantes do patrocinador sempre que solicitado.

9.4. Aspectos regulatórios e éticos

O estudo foi conduzido em acordo com os princípios da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil³, princípios éticos oriundos da Declaração de Helsinki (e suas subsequentes modificações)⁴ e as BPC⁵ definidas pela ICH E6⁵ ref EMA/CHMP/ICH/135/1995, 2016.

9.5. Arquivamento da documentação

Toda documentação do estudo será arquivada em papel e na forma digital por cinco anos, contando a partir da entrega do relatório final. No final deste período, os arquivos serão destruídos após autorização escrita do patrocinador.

Local de arquivamento: CIDP Brasil
Rua dos Inválidos, 212 – 4º andar – Centro
20231-048 – Rio de Janeiro - Brasil

10. ESTRUTURA ADMINISTRATIVA

O estudo foi realizado em um Instituto de Pesquisa (CIDP Brasil), sob a supervisão do investigador (Fábio SANCHES). Um coordenador de pesquisa clínica foi responsável pelo bom desenvolvimento e condução do estudo.

Função	Nome	Endereço
Patrocinador	Botica Comercial Farmacêutica Ltda.	BOTICA COMERCIAL FARMACÊUTICA LTDA. Av. Rui Barbosa, 3450 São José dos Pinhais – PR - BRASIL
Instituto de Pesquisa	CIDP Brasil	CIDP Brasil Rua dos Inválidos, 212 – 4º andar – Centro 20231-048 – Rio de Janeiro – BRASIL
Coordenador de Pesquisa Clínica	Raphael CLARK	
Investigador Principal	Fábio SANCHES	

11. ACOMPANHAMENTO DO ESTUDO

11.1. Características do painel final de participantes

- Número de participantes incluídos para avaliação da eficácia instrumental: 35
- Número de participantes considerados na análise estatística para avaliação de eficácia: 31 (participantes #110, #114, #118 e #126 foram excluídos do estudo conforme reportado abaixo no item desvio de protocolo)
- Número de participantes considerados na análise de tolerância: 69 (incluindo também os participantes que responderam a questionários. Dados presentes no relatório de eficácia percebida)

Características do painel final:

O painel final consistiu de 31 mulheres, idade entre 43 e 66 anos (média de idade: 54 ± 1 ano). 04 participantes eram fototipo II, 17 participantes eram fototipo III, 9 participantes eram fototipo IV e 1 participante era fototipo V. 22 participantes apresentaram etnia branca e 9 participantes apresentaram etnia parda; 6 participantes apresentavam ruga grau 2, 3 participantes apresentavam ruga grau 3, 10 participantes apresentavam ruga grau 4, 5 participantes apresentavam ruga grau 5 e 7 participantes apresentavam ruga grau 6. O painel apresentava 4 participantes de classe social AB1, 11 B2 e 16 C de acordo com o Critério Brasil 2015. Maiores detalhes das características do painel final de participantes estão presentes no Anexo II deste relatório.

Maiores detalhes das características do painel final de participantes estão presentes no Anexo II deste relatório.

Tabela 3: Características do painel final de participantes

Cor/etnia		Fototipo		Sexo		Idade		Mulher em idade reprodutiva		Usando método contraceptivo há pelo menos 01 mês		Grau de ruga na região periorbital		Classe social		Término normal do estudo	
Branca	22	I	0	F	31	Média	54	Sim	0	Camisinha	0	0	0	AB1	4	Sim	31
Preta	0	II	4	M	0	Mediana	54	Não	31	Pílula	0	1	0	B2	11	Não	4
Parda	9	III	17			Mínimo	43	NA	0	DIU	0	2	6	C	16		
Amarela	0	IV	9			Máximo	66			NA	31	3	3	Outra	0		
Indígena	0	V	1			DP	6					4	10				
		VI	0			DPM	1					5	5				
						IC 95%	2					6	7				

11.2. Desvios de protocolo

11.2.1. Visitas não realizadas

Nº do participante	Desvio de protocolo	Levou à exclusão?
114	Participante não compareceu às visitas do estudo a partir de D10	Sim
110	Participante não compareceu às visitas do estudo a partir de D14	Sim
118, 126	Participante não compareceu à visita do estudo D56	Sim

11.2.2. Avaliação instrumental

Os dados de avaliação instrumental obtidos através do equipamento Primos® não foram considerados para a análise em D56, uma vez que, devido a um problema técnico do equipamento as imagens obtidas não poderiam ser analisadas.

12. EVENTOS ADVERSOS/ EVENTOS ADVERSOS GRAVES/ GRAVIDEZ

Segundo a definição de pertinência, as manifestações/sinais relatados a seguir neste relatório foram definidos levando-se em consideração: **(1) duração** – se maior que trinta minutos contínuos, ou ocorrendo intermitentemente em pelo menos três ocasiões diferentes; **(2) relação certa ou provável com o produto investigacional**, e; **(3) de acordo com o julgamento do dermatologista**.

12.1. Intolerância local

Durante o período do estudo 12 dos 69 participantes considerados para análise de tolerância (representando 17,39% do painel) reportaram um total de 18 eventos adversos com imputabilidade referente ao produto investigacional diferente de excluída. Destes, 13 tiveram relação considerada **possível** e 5 tiveram relação considerada **provável** com o produto segundo análise do investigador. Apenas 04 sinais foram considerados pertinentes pelo investigador, conforme detalhado a seguir:

- **Participante # 1 34** – Participante reportou prurido leve na face, iniciado 1 hora após a segunda aplicação do produto em D2. O evento ocorreu de forma intermitente. De acordo com a participante essa sensação de coceira vem acompanhada com uma sensação de "bolinhas" no rosto. Participante informou que a sensação deixou de ocorrer alguns dias após a visita 2 (D7). Imputabilidade considerada **provável** com relação ao produto investigacional. Sinal considerado **pertinente** pelo investigador.
 Além disso, participante reportou sensação de repuxamento em toda a face, de D28 a D56, moderada. Evento durava cerca de 30 minutos e resolvia espontaneamente. Imputabilidade considerada **provável** com relação ao produto investigacional. Sinal considerado **pertinente** pelo investigador.
- **Participante # 2 02** – Participante reportou ardência moderada na face, principalmente nas bochechas, iniciada 15 minutos após a primeira aplicação do produto em D0. O evento repetiu em D1. Informa que o evento durou cerca de 20 horas o primeiro e 12 horas o segundo, resolvendo espontaneamente. Em D14 participante relata que o evento continuou a ocorrer em todas as aplicações, porém deixou de ser moderado e passou a ser

leve. Não voltou a ocorrer posteriormente. Imputabilidade considerada **provável** com relação ao produto investigacional. Sinal considerado **pertinente** pelo investigador.

- **Participante # 2 24** – Participante reportou vermelhidão leve na face, em D1, D2, D3 e D4, iniciando sempre após as aplicações do preenchedor e durando cerca de 2 horas. A partir de D5, não houve mais vermelhidão. Imputabilidade considerada **provável** com relação ao produto investigacional. Sinal considerado **pertinente** pelo investigador.

12.2. Evento adversos grave/ Gravidez

Não houve reporte de evento adverso grave ou gravidez durante o período do estudo.

13. RESULTADOS

13.1. Leituras do Corneometer®

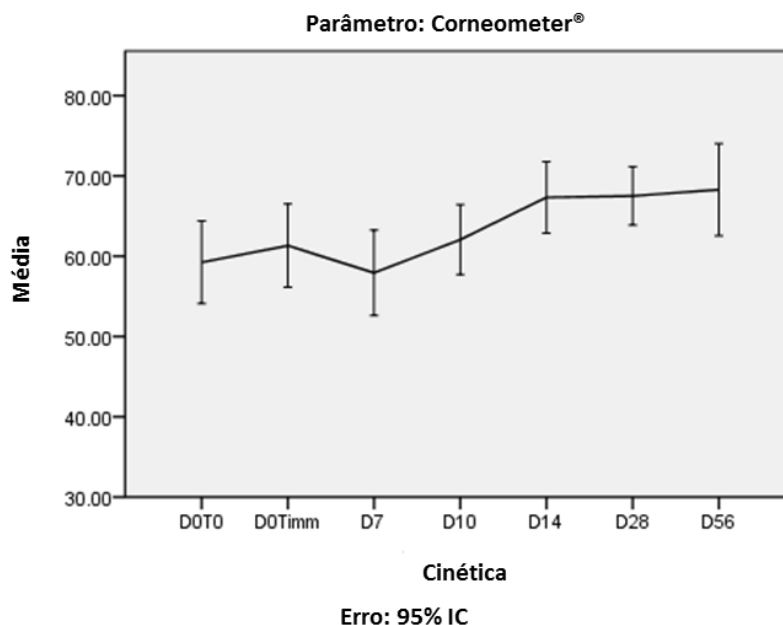


Figura 1: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Tim	D7	D10	D14	D28	D56	D0Tim-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0	D56-D0T0
n	31	31	30	30	29	31	31	31	30	30	29	31	31
Média	59.24	61.32	57.92	62.06	67.33	67.51	68.28	2.08	-1.42	3.12	7.97	8.26	9.04
Mediana	59.77	61.40	57.23	61.57	66.70	65.90	70.43	1.60	1.52	3.25	7.73	6.13	5.93
DP	14.02	14.13	14.23	11.66	11.72	9.92	15.64	9.94	9.94	10.42	11.12	10.84	8.72
% variação								3.50	-2.22	4.77	13.65	13.95	15.26
Estatística de t ou z								1.162	-0.784	1.642	3.858	4.246	5.771
Valor do p								0.254	0.439	0.111	0.001	<0.001	<0.001
Significância								NS	NS	NS	S	S	S
Teste estatístico utilizado								Student	Student	Student	Student	Student	Student

O valor médio das leituras de Corneometer® em D0Tim apresentou um leve aumento quando comparado a D0T0, entretanto este aumento não foi considerado significativo (valor de $p=0.254$). Da mesma forma, uma redução nos valores foi detectada em D7 quando comparado a D0T0, não significativo (valor de $p=0.439$).

Um aumento nas leituras de Corneometer® pode ser observado a partir de D10 até D56, quando comparados a D0T0. Este aumento foi significativo limite em D10 (valor de $p=0.111$) e significativo nas outras cinéticas (valor de $p<0.001$).

13.2. Leituras do Cutometer®

13.2.1. R0

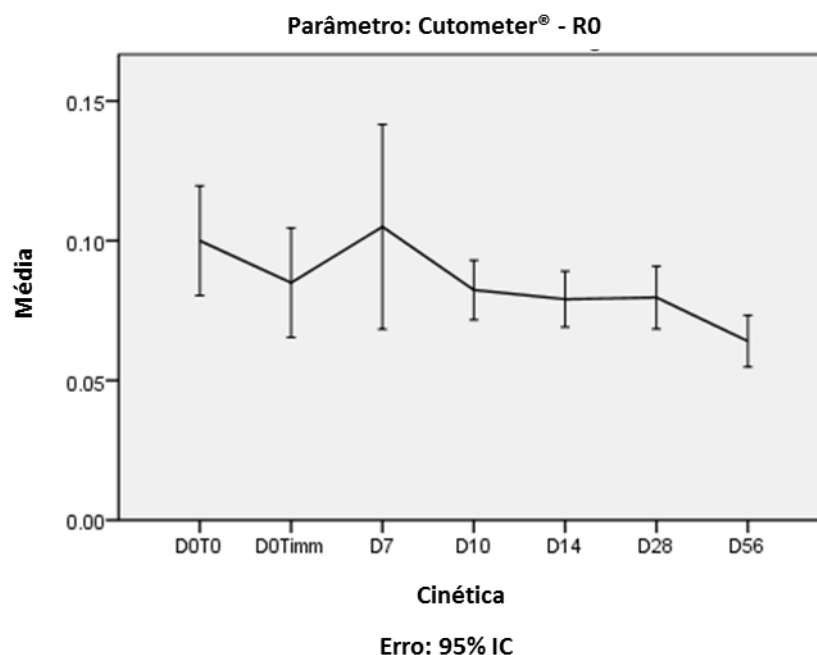


Figura 2: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D56	D0Timm-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0	D56-D0T0
n	31	31	30	30	30	31	31	31	30	30	30	31	31
Média	0.10	0.08	0.11	0.08	0.08	0.08	0.06	-0.02	0.01	-0.02	-0.02	-0.02	-0.04
Mediana	0.10	0.08	0.08	0.08	0.08	0.07	0.06	-0.01	0.01	-0.01	-0.02	-0.02	-0.04
DP	0.05	0.05	0.10	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	0.09	0.06	0.06	0.06	0.05
% variação								-15.03	5.00	-17.63	-20.93	-20.32	-35.94
Estatística de t ou z								-1.331	-0.288	-1.709	-2.201	-1.874	-4.024
Valor do p								0.193	0.780	0.098	0.036	0.071	<0.001
Significância								NS	NS	LS	S	LS	S
Teste estatístico utilizado								Student	Wilcoxon	Student	Student	Student	Student

A partir de D10, foi possível observar uma tendência à redução nos valores de R0 iniciada em D10, mantida até D56 quando comparados à D0T0. Esta redução foi considerada significativa em D14 e D56 (valor de p = 0.036 e <0.001 respectivamente).

13.2.2. R7

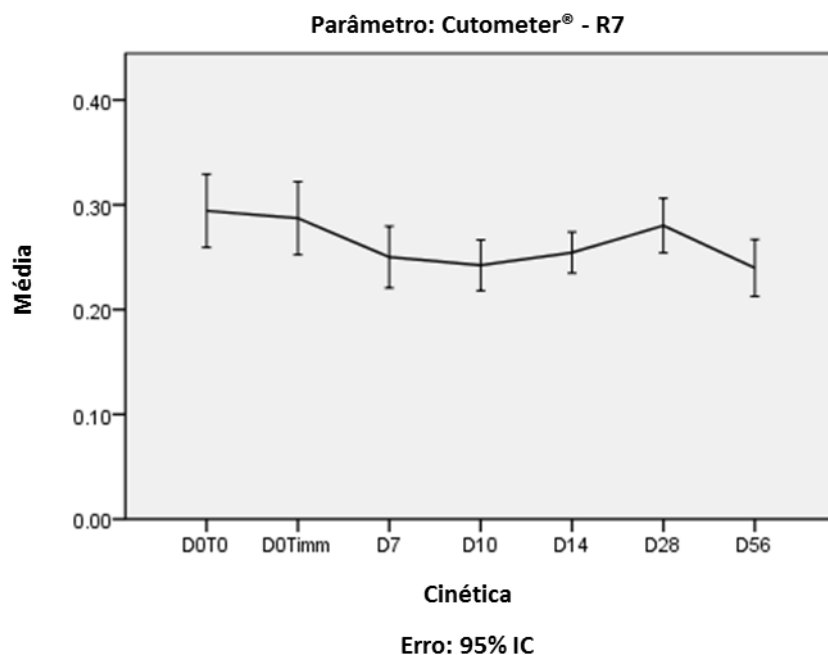


Figura 3: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Tim	D7	D10	D14	D28	D56	D0Tim-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0	D56-D0T0
n	31	31	30	30	30	31	31	31	30	30	30	31	31
Média	0.29	0.29	0.25	0.24	0.25	0.28	0.24	-0.01	-0.04	-0.05	-0.04	-0.01	-0.05
Mediana	0.31	0.29	0.25	0.23	0.26	0.28	0.23	-0.02	-0.03	-0.06	-0.05	-0.02	-0.06
DP	0.10	0.09	0.08	0.06	0.05	0.07	0.07	0.14	0.12	0.11	0.10	0.14	0.12
% variação								-2.39	-15.00	-17.66	-13.54	-4.79	-18.51
Estatística de t ou z								-0.280	-1.757	-2.319	-2.100	-0.578	-2.450
Valor do p								0.781	0.089	0.028	0.045	0.568	0.020
Significância								NS	LS	S	S	NS	S
Teste estatístico utilizado								Student	Student	Student	Student	Student	Student

Uma tendência à redução no parâmetro R7 foi observada partir de D7. Esta redução se manteve nas próximas cinéticas, sendo considerada estatisticamente significativa em todos os tempos de avaliação, conforme evidenciado pelos valores de p (D10 = 0.028, D14 = 0.045 e D56 = 0.020) com exceção de D28 (valor de p = 0.568).

13.1. Leituras do Primos®

13.1.1. Profundidade média da ruga - Testa

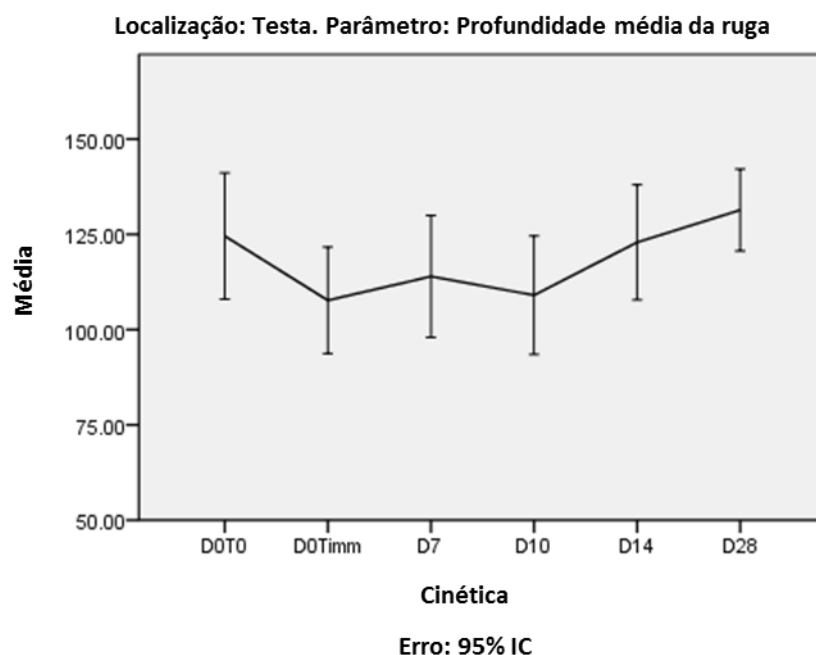


Figura 4: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D0Timm-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	29	30	31	31	30	29	30	31
Média	124.5	107.7	114.0	109.0	122.9	131.4	-16.9	-12.4	-14.9	-3.3	6.8
Mediana	107.0	93.0	95.0	93.0	109.0	125.0	-13.0	-11.0	-12.0	0.5	15.0
DP	45.2	38.0	42.8	40.8	40.4	29.3	21.1	31.3	24.2	27.1	35.6
% variação							-13.5	-8.5	-12.5	-1.3	5.5
Estatística de t ou z							-4.448	-2.173	-3.317	-0.051	-1.940
Valor do p							<0.001	0.038	0.003	0.964	0.052
Significância							S	S	S	NS	LS
Teste estatístico utilizado							Student	Student	Student	Wilcoxon	Wilcoxon

Uma redução significativa na profundidade média das rugas da testa foi observada em D0Tmediato, D7 e D10 quando comparado ao D0 (valor de $p < 0.001$, $p = 0.038$ e $p = 0.03$, respectivamente).

13.1.2. Profundidade média da maior ruga - Testa

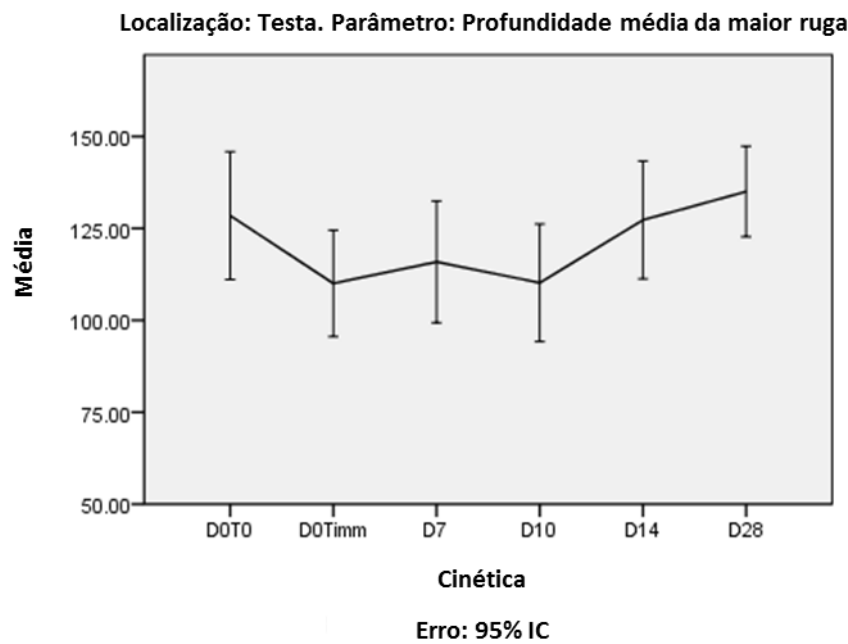


Figura 5: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D0Timm-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	29	30	31	31	30	29	30	31
Média	128.5	110.0	115.9	110.2	127.3	135.0	-18.5	-14.5	-17.3	-2.9	6.5
Mediana	111.0	95.0	96.0	90.0	111.0	132.0	-12.0	-11.5	-16.0	2.5	15.0
DP	47.3	39.4	44.4	42.0	42.9	33.6	23.2	30.9	28.8	30.6	38.1
% variação							-14.4	-9.8	-14.2	-0.9	5.1
Estatística de t ou z							-4.420	-2.578	-3.239	-0.525	0.957
Valor do p							<0.001	0.015	0.003	0.604	0.346
Significância							S	S	S	NS	NS
Teste estatístico utilizado							Student	Student	Student	Student	Student

Uma redução significativa na profundidade média da maior ruga da testa foi observada em DoTmediato, D7 e D10 quando comparado ao D0 (valor de $p < 0.001$, 0.015 e 0.003, respectivamente).

13.1.3. Profundidade máxima da maior ruga – Testa

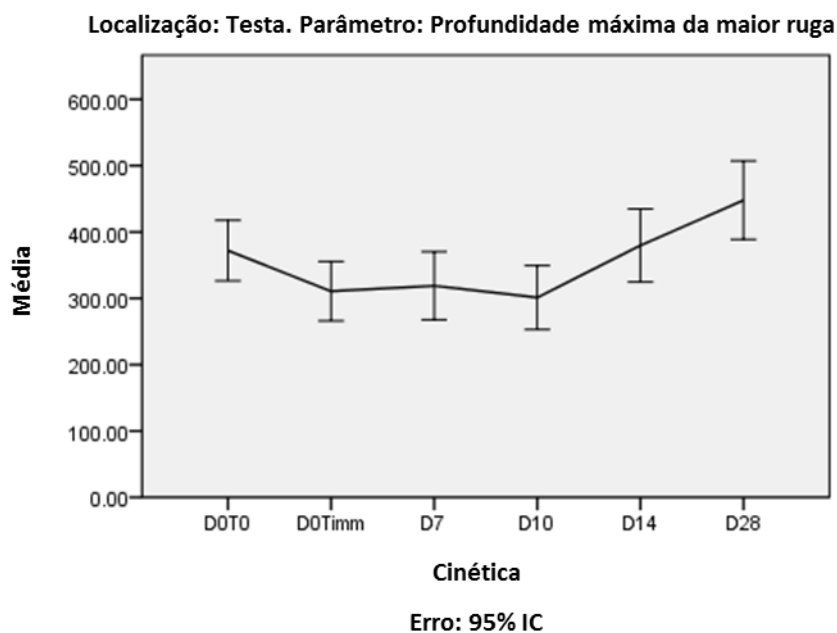


Figura 6: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D0Timm-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	29	30	31	31	30	29	30	31
Média	372.0	310.7	318.9	301.2	379.7	447.9	-61.2	-58.1	-66.4	3.1	76.0
Mediana	347.0	280.0	292.0	271.0	352.5	443.0	-69.0	-68.0	-70.0	26.0	73.0
DP	124.6	122.0	137.3	126.5	147.7	161.4	69.1	99.1	94.1	115.2	128.5
% variação							-16.5	-14.3	-19.0	2.1	20.4
Estatística de t ou z							-4.934	-3.212	-3.800	0.146	3.290
Valor do p							<0.001	0.003	0.001	0.885	0.003
Significância							S	S	S	NS	S
Teste estatístico utilizado							Student	Student	Student	Student	Student

Uma redução significativa na média da profundidade máxima da maior ruga da testa das participantes foi observada em D0Timm, D7 e D10 quando comparado ao D0 (valor de $p < 0.001$, 0.003 e 0.001, respectivamente).

No entanto, houve um aumento significativo deste parâmetro em D28 quando comparado ao D0 (valor de $p = 0.003$).

13.1.4. Área de ruga – Testa

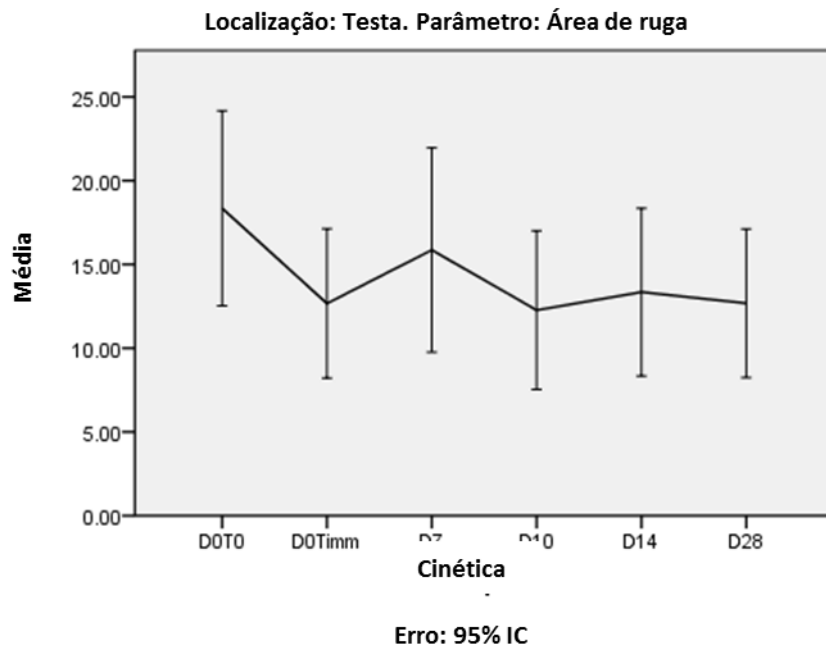


Figura 7: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D0Timm-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	29	30	31	31	30	29	30	31
Média	18.35	12.67	15.86	12.27	13.35	12.68	-5.68	-3.02	-5.14	-4.58	-5.66
Mediana	13.78	8.67	11.02	7.50	9.04	9.01	-2.42	-2.73	-3.77	-1.90	-3.93
DP	15.86	12.14	16.32	12.44	13.41	12.10	9.36	8.52	4.51	6.74	6.44
% variação							-30.94	-13.58	-33.13	-27.25	-30.87
Estatística de t ou z							-4.409	-4.165	-6.130	-4.597	-4.801
Valor do p							<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Significância							S	S	S	S	S
Teste estatístico utilizado							Wilcoxon	Wilcoxon	Student	Wilcoxon	Wilcoxon

Uma redução significativa na média da área de rugas da testa das participantes foi observada em todos os tempos de análise (D0Timm, D7, D10 e D28) quando comparado ao D0 (valor de $p < 0.001$ em todas as cinéticas).

13.1.5. Volume de ruga – Testa

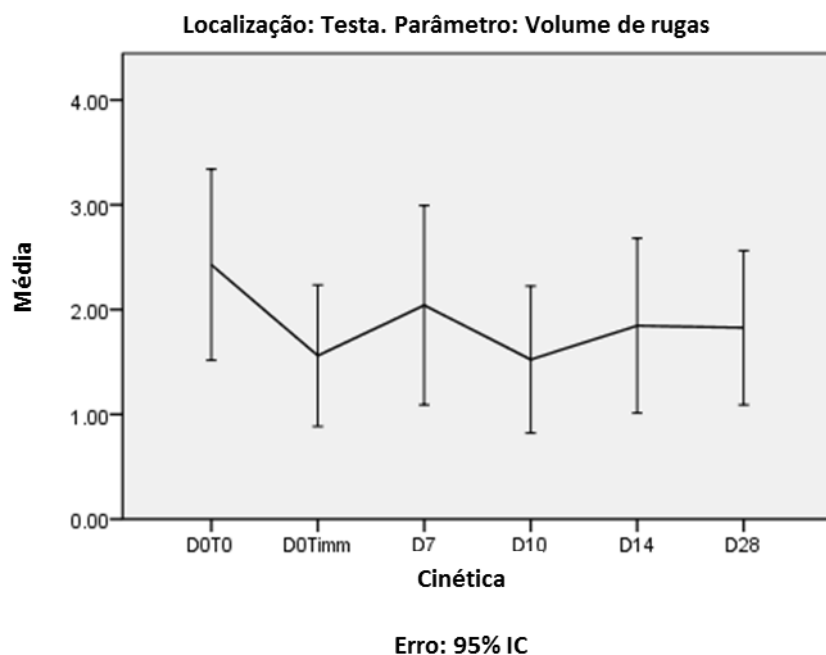


Figura 8: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Tim	D7	D10	D14	D28	D0Tim-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	29	30	31	31	30	29	30	31
Média	2.43	1.56	2.04	1.52	1.85	1.83	-0.87	-0.46	-0.74	-0.59	-0.60
Mediana	1.49	0.82	1.05	0.87	0.99	1.30	-0.62	-0.37	-0.71	-0.15	-0.23
DP	2.48	1.84	2.54	1.84	2.23	2.01	1.25	1.68	0.67	1.15	1.16
% variação							-35.77	-15.91	-37.25	-23.95	-24.73
Estatística de t ou z							-4.645	-3.918	-5.935	-2.994	-2.499
Valor do p							<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.011
Significância							S	S	S	S	S
Teste estatístico utilizado							Wilcoxon	Wilcoxon	Student	Wilcoxon	Wilcoxon

Uma redução significativa na média do volume das rugas da testa das participantes foi observada em todos os tempos de análise (T0imediat0, D7, D10 e D28) quando comparado ao D0 (valor de $p < 0.001$ até D10 e $= 0.002$ e 0.011 para D14 e D28, respectivamente).

13.1.6. Profundidade média das rugas – “Pé de galinha”

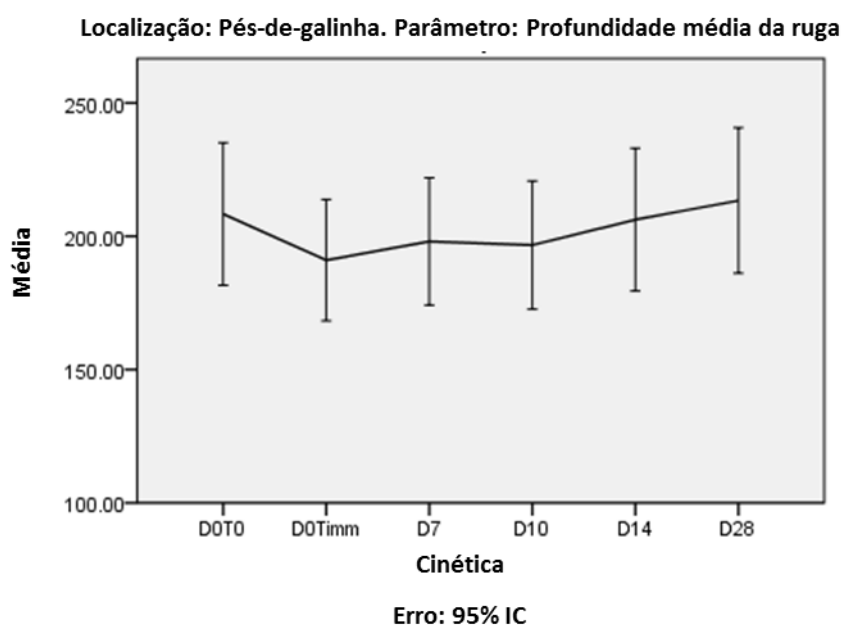


Figura 9: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Tim	D7	D10	D14	D28	D0Tim- D0T0	D7- D0T0	D10- D0T0	D14- D0T0	D28- D0T0
n	31	31	30	30	30	31	31	30	30	30	31
Média	208.3	191.0	198.0	196.7	206.2	213.4	-17.3	-12.9	-10.4	1.0	5.1
Mediana	197.0	180.0	191.0	175.5	204.0	193.0	-16.0	-10.0	-1.5	0.5	10.0
DP	72.8	62.0	63.9	64.3	71.8	74.4	22.2	35.1	49.0	52.5	26.6
% variação							-8.3	-4.9	-5.6	-1.0	2.4
Estatística de t ou z							-4.342	-2.018	-0.820	-0.195	1.060
Valor do p							<0.001	0.053	0.421	0.852	0.298
Significância							S	LS	NS	NS	NS
Teste estatístico utilizado							Student	Student	Wilcoxon	Wilcoxon	Student

Uma redução significativa na média da profundidade das rugas da região periorbital (“pé de galinha”) das participantes foi observada em D0Timediato quando comparado ao D0 ($p < 0.001$).

A partir de D7, não foi possível notar alteração significativa no parâmetro.

13.1.7. Profundidade média da maior ruga – “Pé de galinha”

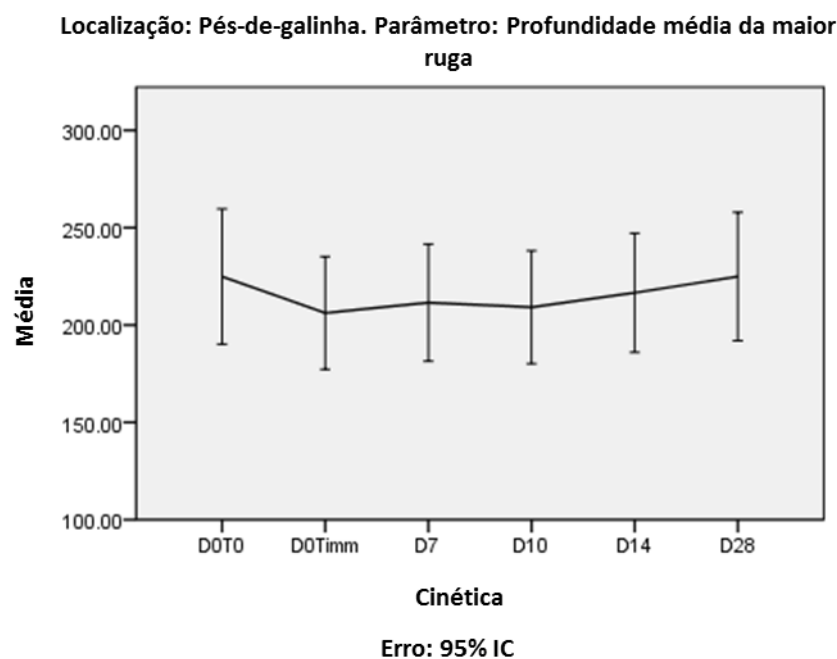


Figura 10: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Tim	D7	D10	D14	D28	D0Tim-D0T0	D7-	D10-	D14-	D28-
								D0T0	D0T0	D0T0	D0T0
n	31	31	30	30	30	31	31	30	30	30	31
Média	224.9	206.2	211.5	209.2	216.6	224.9	-18.7	-16.6	-15.1	-2.6	0.0
Mediana	208.0	186.0	203.0	188.0	208.0	183.0	-16.0	-11.0	-1.0	1.0	8.0
DP	94.6	79.0	80.4	77.6	81.8	90.0	26.9	41.8	67.9	62.3	32.1
% variação							-8.3	-6.0	-7.0	-3.7	0.0
Estatística de t ou z							-3.868	-2.176	-0.922	-0.422	0.006
Valor do p							0.001	0.038	0.365	0.681	0.996
Significância							S	S	NS	NS	NS
Teste estatístico utilizado							Student	Student	Wilcoxon	Wilcoxon	Student

Uma redução significativa na média da profundidade da maior ruga da região periorbital (“pé de galinha”) das participantes foi observada em D0Timediato e D7 quando comparado ao D0 (valor de $p < 0.001$ e $p = 0.038$, respectivamente).

A partir de D10, não foi possível notar alteração significativa no parâmetro.

13.1.8. Profundidade máxima da maior ruga – “Pé de galinha”

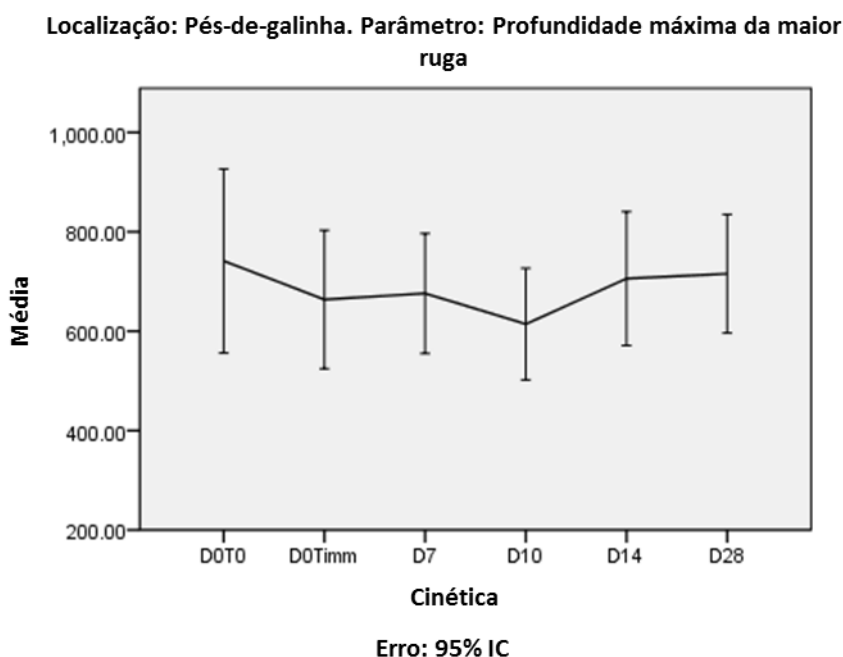


Figura 11: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Tim	D7	D10	D14	D28	D0Tim-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	30	30	31	31	30	30	30	31
Média	741.4	663.7	676.0	614.3	705.9	715.6	-77.7	-79.1	-119.2	-29.1	-25.8
Mediana	576.0	516.0	599.5	511.0	566.0	591.0	-38.0	-25.5	-36.5	4.0	32.0
DP	504.8	380.1	323.1	301.2	361.0	325.7	177.7	328.8	419.1	321.5	295.9
% variação							-10.5	-8.8	-17.1	-4.8	-3.5
Estatística de t ou z							-2.646	-1.245	-1.946	-0.175	-0.755
Valor do p							0.007	0.219	0.051	0.867	0.459
Significância							S	NS	LS	NS	NS
Teste estatístico utilizado							Wilcoxon	Wilcoxon	Wilcoxon	Wilcoxon	Wilcoxon

Uma redução significativa na média da profundidade máxima da maior ruga da região periorbital (“pé de galinha”) das participantes foi observada em D0Timediato quando comparado ao D0 (valor de $p=0.007$).

A partir de D7, não foi possível notar alteração significativa no parâmetro.

13.1.9. Área de ruga – “Pé de galinha”

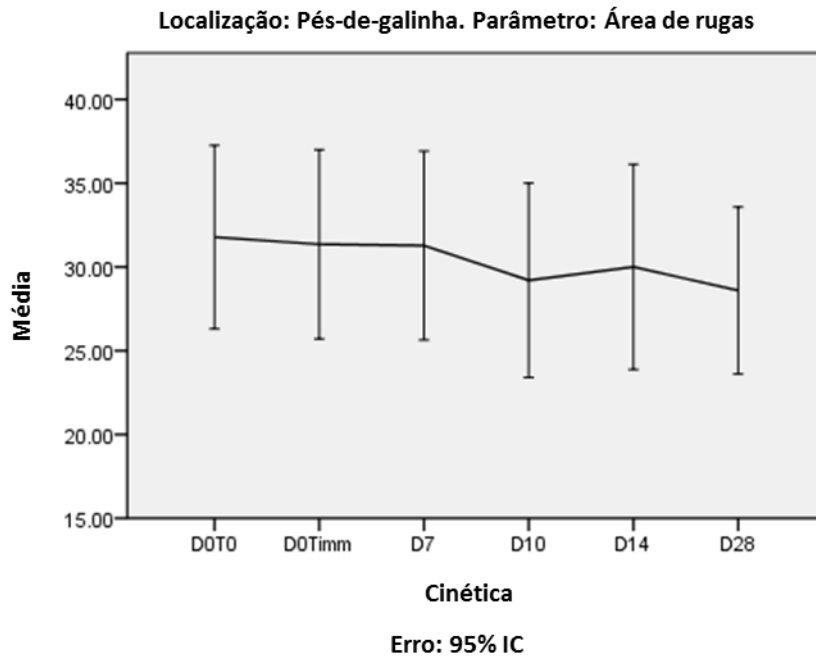


Figura 12: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D0Timm-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	30	30	31	31	30	30	30	31
Média	31.78	31.35	31.28	29.21	30.00	28.60	-0.43	-1.18	-2.89	-1.90	-3.18
Mediana	29.28	27.67	27.49	27.76	26.64	26.35	-0.12	-0.41	-2.47	-1.59	-2.53
DP	14.93	15.40	15.09	15.53	16.39	13.59	3.27	3.38	4.90	3.49	3.23
% variação							-1.35	-1.59	-8.11	-5.60	-10.02
Estatística de t ou z							-0.792	-1.907	-3.085	-2.981	-5.486
Valor do p							0.437	0.067	0.001	0.006	<0.001
Significância							NS	LS	S	S	S
Teste estatístico utilizado							Wilcoxon	Student	Wilcoxon	Student	Student

Uma redução significativa na média da área de ruga da região periorbital (“pé de galinha”) das participantes foi observada a partir de D10, se mantendo em D28 e D56 quando comparado ao D0 (valor de $p = 0.001$, 0.006 e <0.001 , respectivamente).

13.1.10. Volume de ruga – “Pé de galinha”

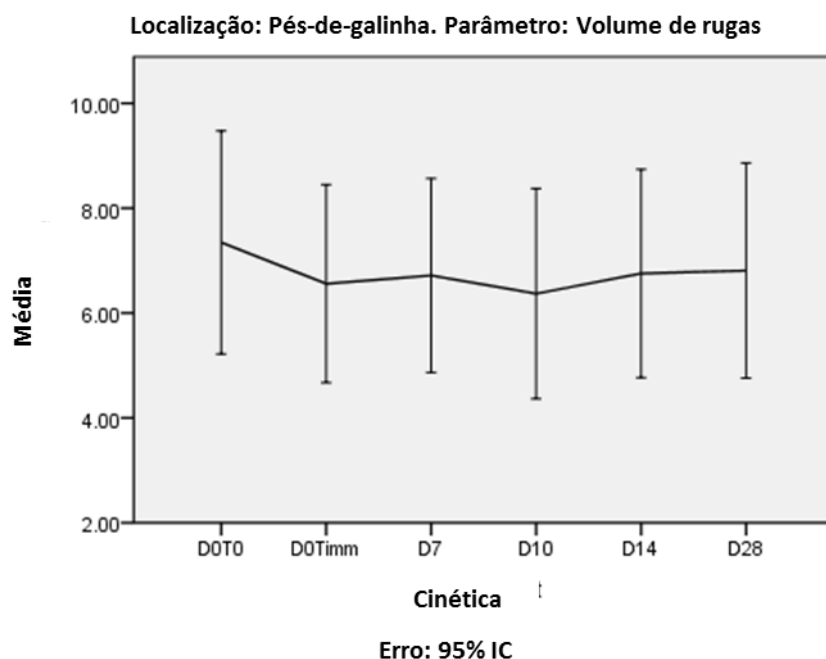


Figura 13: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D0Timm-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	30	30	31	31	30	30	30	31
Média	7.35	6.56	6.72	6.37	6.76	6.81	-0.79	-0.82	-1.04	-0.55	-0.54
Mediana	5.70	5.22	5.34	4.93	5.18	5.18	-0.56	-0.36	-0.50	-0.37	-0.23
DP	5.79	5.15	4.95	5.37	5.32	5.59	1.23	1.63	2.82	1.92	1.31
% variação							-10.72	-8.57	-13.31	-8.05	-7.32
Estatística de t ou z							-3.459	-2.530	-2.368	-1.388	-2.283
Valor do p							<0.001	0.010	0.017	0.171	0.030
Significância							S	S	S	NS	S
Teste estatístico utilizado							Wilcoxon	Wilcoxon	Wilcoxon	Wilcoxon	Student

Uma redução significativa na média do volume de rugas da região periorbital (“pé de galinha”) das participantes foi observada em todos os tempos de avaliação, exceto D14 (D0Tmediato, D7, D10 e D28) quando comparado ao D0, conforme evidenciado pelos valores de p.

**13.1.11. Profundidade média das rugas e profundidade média da maior ruga–
 “Bigode chinês**

Localização: Bigode chinês. Parâmetro: Profundidade média das rugas e
 profundidade média da maior ruga

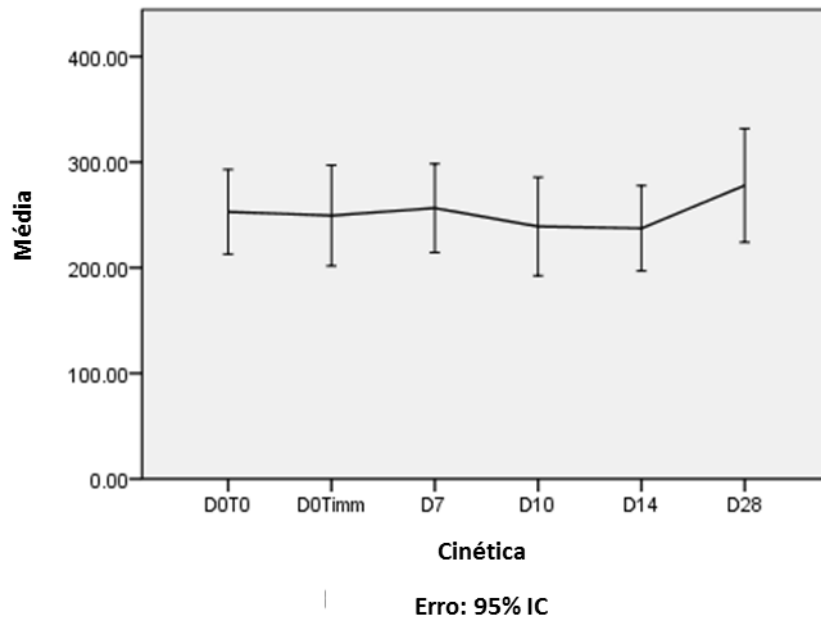


Figura 14: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D0Timm- D0T0	D7- D0T0	D10- D0T0	D14- D0T0	D28- D0T0
n	31	31	30	29	30	31	31	30	29	30	31
Média	252.9	249.5	256.5	239.1	237.3	278.0	-3.4	0.6	-12.4	-17.3	25.1
Mediana	219.0	209.0	222.5	211.0	210.5	230.0	-3.0	4.5	-23.0	-3.5	28.0
DP	109.2	130.0	112.5	122.4	108.1	146.9	65.1	56.1	99.0	55.7	78.7
% variação							-1.4	1.4	-5.5	-6.2	9.9
Estatística de t ou z							-0.696	-0.370	-2.195	-1.157	1.778
Valor do p							0.495	0.719	0.027	0.254	0.086
Significância							NS	NS	S	NS	LS
Teste estatístico utilizado							Wilcoxon	Wilcoxon	Wilcoxon	Wilcoxon	Student

13.1.12. Profundidade máxima da maior ruga – “Bigode chinês”

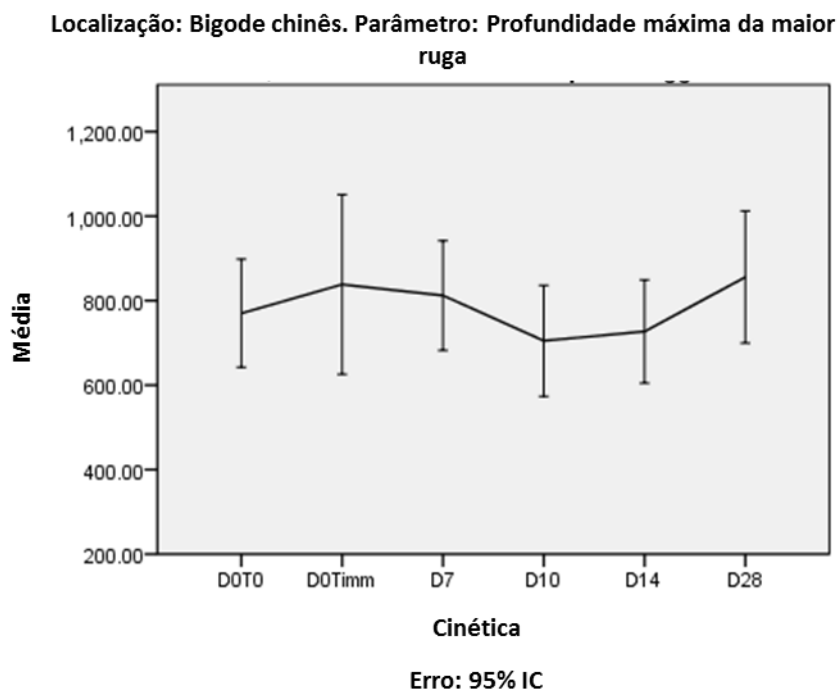


Figura 15: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Tim	D7	D10	D14	D28	D0Tim-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	29	30	31	31	30	29	30	31
Média	770.1	838.4	812.2	705.0	727.0	855.7	68.3	33.1	-58.8	-49.4	85.7
Mediana	599.0	571.0	726.5	595.0	637.5	663.0	-36.0	64.0	-37.0	22.0	108.0
DP	348.6	579.6	347.4	345.3	327.1	426.6	480.9	303.2	315.9	248.3	287.4
% variação							8.9	5.5	-8.5	-5.6	11.1
Estatística de t ou z							-0.598	0.597	-1.003	-0.586	1.660
Valor do p							0.558	0.555	0.324	0.566	0.107
Significância							NS	NS	NS	NS	NS
Teste estatístico utilizado							Wilcoxon	Student	Student	Wilcoxon	Student

Não foi detectada alteração estatisticamente significativa no parâmetro em nenhum dos tempos experimentais.

13.1.13. Área de ruga – “Bigode chinês”

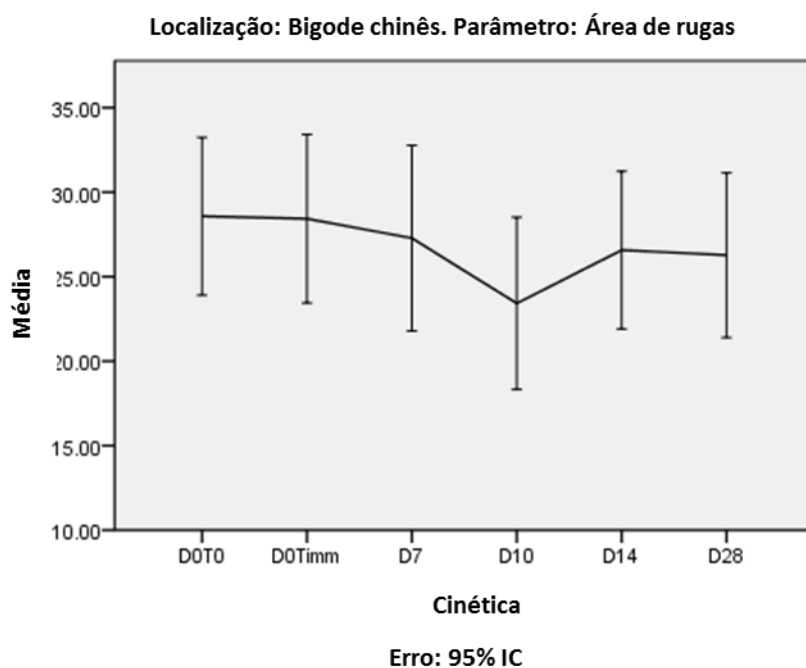


Figura 16: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D0Tim-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	29	30	31	31	30	29	30	31
Média	28.57	28.43	27.28	23.42	26.57	26.27	-0.15	-1.45	-3.88	-2.08	-2.30
Mediana	28.43	30.87	28.31	21.93	28.23	27.40	0.15	-0.26	-2.02	-0.90	-2.21
DP	12.74	13.59	14.70	13.41	12.50	13.28	3.65	6.01	9.73	5.03	3.44
% variação							-0.52	-4.53	-18.03	-7.00	-8.06
Estatística de t ou z							-0.225	-1.080	-1.654	-1.861	-3.722
Valor do p							0.823	0.289	0.101	0.064	0.001
Significância							NS	NS	NS	LS	S
Teste estatístico utilizado							Student	Wilcoxon	Wilcoxon	Wilcoxon	Student

Foi possível identificar uma tendência à redução do parâmetro a partir de D14, sendo esta redução considerada estatisticamente significativa em D28 (valor de $p = 0.001$).

13.1.14. Volume de ruga – “Bigode chinês”

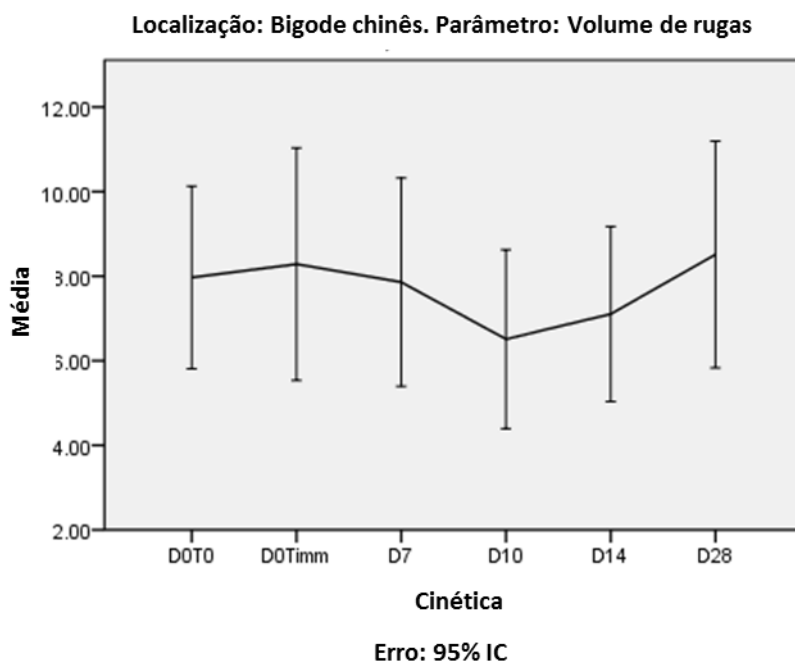


Figura 17: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 4: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Timm	D7	D10	D14	D28	D0Timm-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0
n	31	31	30	29	30	31	31	30	29	30	31
Média	7.97	8.28	7.86	6.51	7.10	8.51	0.31	-0.25	-1.08	-0.96	0.54
Mediana	6.46	6.28	6.55	4.13	6.53	6.95	0.00	-0.06	-0.61	-0.12	0.13
DP	5.89	7.49	6.60	5.56	5.55	7.31	3.13	2.68	3.71	2.56	3.28
% variação							3.94	-1.39	-18.30	-10.87	6.81
Estatística de t ou z							-0.010	-0.545	-1.563	-1.718	-0.451
Valor do p							0.996	0.594	0.129	0.087	0.660
Significância							NS	NS	NS	LS	NS
Teste estatístico utilizado							Wilcoxon	Wilcoxon	Student	Wilcoxon	Wilcoxon

Não foi detectada alteração estatisticamente significativa no parâmetro em nenhum dos tempos experimentais.

13.1.15. Perilabial

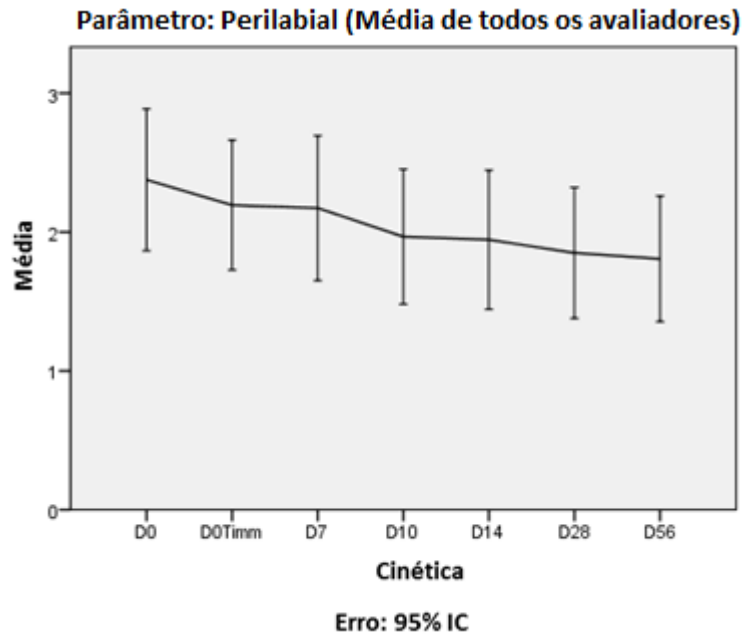


Figura 19: Representação gráfica da evolução através do tempo

Tabela 5: Resultados da evolução através do tempo

Estatística	D0T0	D0Tim	D7	D10	D14	D28	D56	D0Timm-D0T0	D7-D0T0	D10-D0T0	D14-D0T0	D28-D0T0	D56-D0T0
n	31	31	29	30	30	31	31	31	29	30	30	31	31
Média	2.38	2.19	2.17	1.97	1.94	1.85	1.81	-0.18	-0.28	-0.42	-0.46	-0.53	-0.57
Mediana	2.00	2.00	2.00	1.50	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-1.00	-1.00
DP	1.46	1.35	1.43	1.34	1.39	1.33	1.28	0.39	0.47	0.50	0.52	0.54	0.56
% variação								-7.69	-8.58	-17.24	-18.17	-22.17	-23.98
Valor de p								0.029	0.013	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Significância								S	S	S	S	S	S

Um decréscimo significativo no valor médio da ruga perilabial foi observado em todas as cinéticas quando comparado a D0T0, conforme evidenciado pelos valores de p.

14. CONCLUSÃO

14.1. Hidratação - Corneometer

De acordo com as condições do teste e resultados obtidos, conclui-se que o produto **Creme preenchedor de rugas – fórmula 2017.444.002.08** mostrou-se eficaz na melhora da hidratação cutânea facial. Proporcionou aumento de 13,65% da hidratação cutânea facial após 14 dias de uso do produto, 13,95% após 28 dias de uso e 15,26% após 56 dias de uso, conforme evidenciado através da análise estatística.

14.2. Firmeza e Elasticidade - Cutometer

14.2.1. Firmeza

De acordo com as condições do teste e resultados obtidos, conclui-se que o produto **Creme preenchedor de rugas – fórmula 2017.444.002.08** mostrou-se eficaz na melhora da firmeza cutânea facial. Proporcionou melhora de 20,93% na firmeza cutânea facial após 14 dias de uso do produto, 20,32% após 28 dias de uso e 35,94% após 56 dias uso, conforme evidenciado através da análise estatística.

14.2.2. Elasticidade

De acordo com as condições do teste e resultados obtidos, conclui-se que o produto **Creme preenchedor de rugas – fórmula 2017.444.002.08** não promoveu melhora da elasticidade cutânea facial, conforme evidenciado através da análise estatística.

14.3. Rugas – Primos

De acordo com as condições do teste e resultados obtidos, conclui-se que o produto **Creme preenchedor de rugas – fórmula 2017.444.002.08** foi capaz de promover alteração na textura e rugosidade da pele nas regiões frontal e periorbital imediatamente após a utilização do mesmo, tendo esta melhora se mantido por até 10 dias de utilização na região frontal.

Foi possível observar melhora na profundidade média das rugas, na profundidade média e máxima das maiores rugas das regiões e na área e volume ocupados por rugas.

Com relação à região do sulco nasogeniano (“bigode chinês”), não foi possível identificar alterações na área decorrentes do uso do produto investigacional, o que se deve provavelmente à maior profundidade da ruga na região.

14.4. Ruga perilabial

De acordo com as condições do teste e resultados obtidos, conclui-se que o produto **Creme preenchedor de rugas – fórmula 2017.444.002.08** mostrou-se eficaz na redução das rugas perilabiais desde o primeiro uso, conforme evidenciado através da análise estatística. O produto promoveu uma redução de 7,69% imediatamente após o uso, de 8,58% após 07 dias de uso, de 17,24% após 10 dias de uso, de 18,17% após 14 dias de uso, de 22,17% após 28 dias de uso e de 23,98% após 56 dias de uso.

14.5. Avaliação de segurança

De acordo com as condições do teste e resultados obtidos, conclui-se que o produto **Creme preenchedor de rugas – fórmula 2017.444.002.08** apresentou uma tolerância BOA ao nível cutâneo.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Brasil, Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução 07 de 10 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências.
2. BRASIL; Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos, 2ª edição, 2012.
3. Brasil, Ministério da Saúde; Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/2012. Diretrizes e normas para pesquisa envolvendo seres humanos; Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
4. World Medical Association Declaration of Helsinki/ Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects- Helsinki Declaration (1964) and its successive updates.
5. ICH Topic E 6 (R1): Note for Guidance on Good Clinical Practice EMA/CHMP/ICH/135/1995, 2016.

16. ASSINATURAS

Como investigador responsável, certifico que este estudo foi conduzido de acordo com os procedimentos operacionais padrões gerais do CIDP Brasil e com o protocolo elaborado para este respectivo estudo, sendo as informações incluídas no CRF verdadeiras, exatas e completas.

Este relatório constitui um registro verdadeiro e fiel dos dados brutos originais da CIDP Brasil, gerados durante a realização deste estudo e assumo a responsabilidade pela validação de todos os dados brutos gerados.

Investigador Principal: Fábio Sanches

Data: 16 MAR 2019

Assinatura: 

Conforme os procedimentos gerais de serviço da garantia da qualidade e dentro do espírito das "Boas Práticas Clínicas" e dos princípios gerais do GCP publicado pela ICH Tópico E6 e E3, **certifico que este relatório constitui um registro verdadeiro e fiel dos dados brutos originais da CIDP Brasil, gerados durante a realização deste estudo.**

Gerente de QSMS: Barbara FONSECA

Data: 26 MAR 2019

Assinatura: 

ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº do estudo: 1718CBCL221 - GRUPO 1



Nº de triagem:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

VERSÃO 01 DE 03/NOV/2017, RELACIONADA AO PROTOCOLO Nº 1718CBCL221 VERSÃO 01 DE 03/NOV/2017

Nome Completo:

Data de Nascimento:/...../..... RG: Órgão Expedidor:

Endereço completo:

CEP: Celular: (.....) Telefone residencial: (.....)

Telefone em caso de emergência: (.....) Nome do contato/Grau de Parentesco:

Você está sendo convidado a participar, **VOLUNTARIAMENTE**, da pesquisa intitulada: “**AValiação DA EFICÁCIA DE UM PRODUTO COSMÉTICO PREENCHEDOR DE RUGAS EM MULHERES COM RUGAS DE DIVERSOS GRAUS APÓS 56 DIAS EM CONDIÇÕES NORMAIS DE USO**”, que será conduzida pelo pesquisador Fábio SANCHES e sua equipe.

Este documento descreve o objetivo, os procedimentos, os benefícios esperados, possíveis riscos e as precauções a serem tomadas durante a pesquisa. Este documento também descreve a duração e suas responsabilidades, caso você concorde em participar da pesquisa.

Cabe a você decidir se quer ou não participar deste estudo. Sinta-se à vontade para perguntar ao pesquisador responsável sobre qualquer dúvida que possa ter ou se algo não estiver claro. Pense e decida se você quer participar desta pesquisa.

Uma vez que você se sinta confortável sobre a pesquisa e você entendeu seu significado, e depois de ter esclarecido todas as suas dúvidas, você será convidado a concordar por escrito. Isso significa que você terá que expressar seu consentimento, assinando o presente formulário.

Este procedimento é chamado de consentimento livre e esclarecido.

1. OBJETIVO E JUSTIFICATIVA DESTA PESQUISA

O objetivo principal desta pesquisa é avaliar o efeito de um produto cosmético, **creme preenchedor de rugas**, na população brasileira e verificar sua opinião sobre o produto.

A razão para estudar este produto é a importância de estudar produtos cosméticos com seres humanos para que as empresas possam oferecer aos consumidores segurança máxima com o mínimo risco, garantindo as melhores condições de uso do produto.

As avaliações serão feitas através de medidas das suas rugas no rosto, avaliações da hidratação e elasticidade da sua pele do rosto, coleta de fotos do seu rosto e aplicações de questionários durante o estudo.

1.1. Você foi convidado a participar desta pesquisa por que:

- Você é uma mulher saudável, com idade maior que 18 anos;
- Você tem rugas no rosto.

2. PROCEDIMENTOS DESTA PESQUISA

A pesquisa será conduzida da seguinte forma:

Rubrica do Investigador/designado:

Rubrica do Participante:



Nº do estudo: 1718CBCL221 - GRUPO 1

Nº de triagem:

- Serão realizadas 06 (seis) visitas ao instituto de pesquisa ao longo de 56 (cinquenta e seis) dias. A primeira visita terá uma duração aproximada de 04h00 (quatro horas) e as demais visitas terão uma duração aproximada de 03h00 (três horas).
 - Na primeira visita:
 - Os critérios de inclusão e não-inclusão serão verificados. Se incluída, serão coletadas informações sobre sua pele usando os equipamentos Comeometer e o Cutometer. Também serão tiradas fotos do seu rosto com os equipamentos Primos e Visia. Todos esses procedimentos são não-invasivos, isto é, sem dor;
 - Após estas etapas, você receberá o produto investigacional e deverá aplicá-lo em seu rosto sob supervisão de um técnico do CIDP. Após a aplicação serão repetidas todas as medidas anteriores (Comeometer, Cutometer, Foto com Primos e Visia);
 - Em seguida, você será convidada a responder um questionário sobre suas impressões em relação ao produto.
 - Após o questionário você receberá então o protetor solar padrão FPS 30 e o diário do participante a ser preenchido em casa.
 - Nas outras 5 visitas (D7, D10, D14, D28 e D56):
 - Será verificado se você sentiu algum desconforto desde a visita anterior;
 - Serão repetidas todas as medidas como na primeira visita (Comeometer, Cutometer, Foto com Primos e Visia e questionário sobre sua impressão em relação ao produto).
- ➔ Durante o período do estudo, você terá que aplicar no rosto o creme preenchedor de rugas entregue pelo instituto de pesquisa DUAS vezes ao dia, PELA MANHÃ E A NOITE. O creme deve ser aplicado com o rosto limpo e bem seco, fazendo movimentos circulares. Em seguida você deve aguardar que seque completamente, sem fazer movimentos faciais, como falar e sorrir. O protetor solar FPS 30 deve ser aplicado após a secagem completa do creme na parte da manhã. Você poderá reaplicá-lo ao longo do dia se necessário.

3. INSTRUÇÕES AOS PARTICIPANTES

Se incluído nesta pesquisa, você deve:

- Seguir as condições de uso do produto em casa;
- Não aplicar nenhum produto (exceto o produto investigacional e o protetor solar padrão FPS 30) no rosto durante o estudo. Estão permitidos produtos para a boca e olhos.
- Não alterar seus produtos habituais de higiene e cosméticos da pele;
- Não permitir o uso do produto investigacional e nem do protetor solar FPS 30 por outra pessoa, além de você próprio;
- Seguir as condições de uso do produto investigacional e do protetor em casa;
- Você também terá que completar um diário do participante em casa, informando o uso diário do produto e qualquer tipo de possível situação anormal que possa acontecer (como dor de cabeça, febre) e quaisquer medicamentos utilizados durante o estudo. Você terá que trazer o Diário do Participante para o instituto de pesquisa em todas as visitas;
- Exceto em caso de emergência, você deve comprometer-se a não tomar remédios durante todo o período de estudo sem ter previamente informado o investigador para que o estudo possa ser concluído com sucesso e para sua própria segurança;
- Para a conclusão correta deste estudo, você só poderá perder um máximo de 20 (vinte) aplicações do produto ou 04 (quatro) dias consecutivos sem aplicação do produto, durante TODO o período de estudo;

Rubrica do Investigador/designado:

Rubrica do Participante:

SF - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Participantes Adultos) (BR)
Versão 16 de 10 de outubro de 2017



Nº do estudo: 1718CBCL221 - GRUPO 1

Nº de triagem:

- Você deve comparecer às visitas no instituto de pesquisa nos dias e horários agendados anteriormente. Qualquer alteração deve ser notificada durante a ligação de confirmação realizada pela equipe do CIDP.

ATENÇÃO: Você não poderá participar deste estudo se estiver grávida, ou se estiver amamentando uma criança.

4. DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS

O principal efeito esperado com o uso do produto investigacional é a melhoria das suas rugas.

A segurança deste produto foi confirmada por um toxicologista. Ainda assim, há um desconforto mínimo e possível risco para você que será submetido a esta pesquisa. No entanto, se, em qualquer caso, provocar quaisquer reações indesejáveis à sua pele, como irritação e/ou prurido, o que pode acontecer usando qualquer outro produto cosmético, você deve entrar em contato com o investigador responsável imediatamente e ele dará instruções sobre as ações a serem tomadas em relação aos procedimentos de estudo. O investigador e o instituto de pesquisa tomarão todas as ações necessárias para recuperar o estado normal de sua saúde e cobrir todas as despesas relacionadas.

5. PARÂMETROS AVALIADOS DURANTE A PESQUISA

Resumindo, serão avaliados os seguintes parâmetros durante o estudo:

- Avaliação da pele do seu rosto com os equipamentos Corneometer e Cutometer;
- Coleta de fotos do seu rosto com os equipamentos Primos e Visia;
- Avaliação da sua opinião sobre o produto utilizando questionários.

6. GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

Você receberá todas as informações da pesquisa sobre todos as possíveis dúvidas que você possa ter. *Você é livre para recusar-se a participar, retirar sua aceitação ou interromper sua participação a qualquer momento desta pesquisa. Sua participação neste estudo é VOLUNTÁRIA* e a recusa em participar não irá causar nenhuma penalidade. É importante que você entenda que você é responsável por seguir as instruções fornecidas. No caso de você não as seguir, o médico e/ ou o patrocinador tem o direito de interromper sua participação no estudo devido ao não cumprimento de alguma instrução fornecida.

Todos os documentos que contenham suas informações pessoais serão guardados e armazenados com total confidencialidade, respeitando sua privacidade. Além da equipe do CIDP Brasil, apenas pessoas autorizadas como monitores/auditores do Patrocinador, do Comitê de Ética e/ou das Agências Regulatórias terão permissão para acessar documentos originais do estudo com finalidade de verificação dos dados, sem violar a sua confidencialidade. O acesso aos seus dados será codificado. Os resultados do exame clínico obtidos durante este estudo poderão ser comunicados a você e permanecerão confidenciais.

Caso os resultados deste estudo sejam publicados, a sua identidade permanecerá confidencial. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com o mesmo valor e conteúdo, devidamente assinado e datado por ambas as partes será mantido com você.

7. CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO, CONTATO DE EMERGÊNCIA E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS

A sua participação neste estudo é *voluntária e gratuita*, e não causará nem despesas pessoais nem qualquer pagamento.

Para compensar você das inconveniências relacionadas a este estudo e de possíveis gastos com transporte, alimentação, etc. um ressarcimento será fornecido. Caso ocorra um cancelamento do estudo por parte do patrocinador ou do instituto de pesquisa, após a assinatura deste Termo de Consentimento, você receberá o valor total previsto para este estudo.

Rubrica do Investigador/designado:

Rubrica do Participante:

SF - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Participantes Adultos) (BR)
Versão 16 de 10 de outubro de 2017

Nº do estudo: 1718CBCL221 - GRUPO 1



Nº de triagem:

Se você tiver algum problema de saúde durante esta pesquisa ou se tiver alguma dúvida, **favor entrar em contato com a investigador, Fábio SANCHES**, através do telefone (21) 2222-0480, (21) 98481-8617 ou (21) 97250-4333. O CIDP Brasil possui também um provedor de atendimento de emergência – Hospital do Carmo, localizado na Rua Riachuelo, nº 43, CEP: 20230-010 Rio de Janeiro-RJ –, bem como um Seguro de Responsabilidade Civil e Profissional que abrangerá todas as despesas possíveis.

8. DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE

Como participante deste estudo, fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e expressar minha decisão se assim o desejar.

O investigador **Fábio SANCHES** e/ou a pessoa responsável para aplicação deste termo de consentimento, a *equipe do CIDP Brasil* certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Eu autorizo o uso das minhas informações pessoais para os propósitos acima descritos para as pessoas descritas neste Termo. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão cobertos pelos pesquisadores.

Eu declaro que,

- Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas,
- Não estou participando e nem pretendo participar de nenhum outro estudo clínico durante a realização desta pesquisa, neste ou em outro instituto de pesquisa,
- Concordo em participar desse estudo. Recebi uma via original assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome completo do Participante de Pesquisa: Rio de Janeiro,/...../2017 Assinatura: 	Nome completo do Investigador Principal ou Designado: Rio de Janeiro,/...../2017 Assinatura: (Investigador Principal ou Designado)
---	---

ANEXO III – FÓRMULA QUALITATIVA DO PRODUTO INVESTIGACIONAL



grupo boticário

INFORMAÇÕES PRÉVIAS DO ESTUDO

PRODUTO: PREENCHEDOR
CÓDIGO PAI/GRANEL: NA
FÓRMULA: 2017.444.002.08

AQUA (WATER)
SORBITOL
BIOSACCHARIDE GUM-1
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE
NIACINAMIDE
POLYACRYLATE CROSSPOLYMER-6
XANTHAN GUM
PARFUM (FRAGRANCE)
SODIUM BENZOATE
PHENOXYETHANOL
HYDROLYZED HYALURONIC ACID
LACTIC ACID
GLYCERIN; TRITICUM VULGARE (WHEAT) PROTEIN
CI 77891 (TITANIUM DIOXIDE)
RUBUS FRUTICOSUS (BLACKBERRY) LEAF EXTRACT
PVP

Renata Brito
PESQUISADOR

ANEXO IV – ESCALA DE RUGAS DA REGIÃO PERILABIAL

