



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

JULIA MELLO COSTA DE CARVALHO

BIOEQUIVALÊNCIA DE CORTICÓIDES TÓPICOS: LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

Recife

2025

JULIA MELLO COSTA DE CARVALHO

BIOEQUIVALÊNCIA DE CORTICÓIDES TÓPICOS: LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Leila Bastos Leal
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Kishishita

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Carvalho, Julia Mello Costa de .

Bioequivalência de corticóides tópicos: legislação brasileira / Julia Mello Costa de Carvalho. - Recife, 2025.

32 p., tab.

Orientador(a): Leila Bastos Leal

Coorientador(a): Juliana Kishishita

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.

Inclui referências.


1. Glicocorticóides. 2. Bioequivalência. 3. Legislação. 4. Vasoconstrição. 5. ANVISA. I. Leal, Leila Bastos. (Orientação). II. Kishishita, Juliana. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)


UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Aprovado em: 28/03/2025


BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **LEILA BASTOS LEAL**
Data: 10/04/2025 13:09:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof.^a Dr.^a Leila Bastos Leal (Presidente e orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **CAMILA DE ALMEIDA PEREZ PIMENTA**
Data: 10/04/2025 16:58:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Camila de Almeida Perez Pimenta (Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **LARISSA MORGANA DOS SANTOS MENDES**
Data: 09/04/2025 06:44:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Larissa Morgana dos Santos Mendes (Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **ASLEY THALIA MEDEIROS SOUZA**
Data: 08/04/2025 16:55:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a MSc. Asley Thalia Medeiros Souza (Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho a quem me sustenta
em todo tempo que é Deus.

À minha família, pelo apoio e amor
incondicional, e ao meu noivo Gabriel.

AGRADECIMENTOS

Sou imensamente grata por Aquele que me sustenta em todas as fases da minha vida, mesmo eu não sendo merecedora de tudo isso, estou sendo capaz de finalizar a graduação depois de momentos de incertezas ao longo dos anos. Sem Deus nada disso seria possível e eu não teria forças para encerrar esse ciclo. Tudo foi encaminhado conforme a vontade Dele e para a glória Dele somente.

Agradeço a minha família que é o meu alicerce em todo tempo. O amor e a compreensão por parte deles me ajudaram a chegar até aqui.

Ao meu noivo Gabriel, sou agradecida pelo amor e carinho, por me motivar e nutrir seu cuidado estando ao meu lado.

À minha Orientadora, Prof.^a Dr.^a Leila Bastos Leal, pela confiança, orientação, dedicando parte de seu tempo com paciência e compreensão que me fizeram crescer no processo.

A todos que contribuíram de uma forma ou de outra para realização deste trabalho, deixo meus sinceros agradecimentos.

“Todos os dias te bendirei e louvarei o teu nome para todo o sempre.”
(Salmos 145:2)

RESUMO

Os glicocorticóides tópicos são amplamente utilizados na dermatologia para tratar diversas condições cutâneas, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, imunossupressoras e vasoconstritoras. A comprovação da bioequivalência desses medicamentos é essencial para garantir que as formulações genéricas e similares apresentem a mesma eficácia e segurança dos produtos de referência. O estudo de vasoconstrição (EVC), utilizado para avaliar a resposta farmacodinâmica desses medicamentos, tem sido adotado como método padrão para a regulamentação desses fármacos. O objetivo do trabalho foi analisar o progresso das diretrizes regulatórias previstas no Brasil até o momento atual, a partir de uma revisão de literatura narrativa. A legislação brasileira sobre bioequivalência tópica passou por mudanças significativas nos últimos anos, especialmente com a publicação das RDCs nº 742/2022 e nº 931/2024, que estabeleceram critérios mais rigorosos para a avaliação de glicocorticóides tópicos. As novas diretrizes exigem a realização de estudos *in vivo* para comprovação da equivalência terapêutica, alinhando-se às práticas regulatórias internacionais, como as adotadas pelo FDA e EMA. Este estudo analisa a evolução da legislação brasileira referente à bioequivalência de glicocorticóides tópicos, discutindo os impactos das mudanças regulatórias e os desafios enfrentados pela indústria farmacêutica na adaptação às novas exigências. Além disso, explora a importância da harmonização das normas internacionais dos critérios regulatórios e das metodologias empregadas nos estudos de bioequivalência, visando garantir maior segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado.

Palavras-chave: Glicocorticóides, Bioequivalência, Legislação, Vasoconstrição, ANVISA.

ABSTRACT

Topical glucocorticoids are widely used in dermatology to treat various skin conditions due to their anti-inflammatory, immunosuppressive, and vasoconstrictive properties. Demonstrating the bioequivalence of these medications is essential to ensure that generic and similar formulations exhibit the same efficacy and safety as reference products. The vasoconstriction assay (VCA), used to assess the pharmacodynamic response of these drugs, has been adopted as the standard method for their regulatory evaluation. This study aimed to analyze the progress of regulatory guidelines in Brazil up to the present, based on a narrative literature review. Brazilian legislation on topical bioequivalence has undergone significant changes in recent years, particularly with the publication of RDCs No. 742/2022 and No. 931/2024, which established stricter criteria for evaluating topical glucocorticoids. The new guidelines require in vivo studies to demonstrate therapeutic equivalence, aligning with international regulatory practices, such as those adopted by the FDA and EMA. This study examines the evolution of Brazilian legislation regarding the bioequivalence of topical glucocorticoids, discussing the impact of regulatory changes and the challenges faced by the pharmaceutical industry in adapting to the new requirements. Additionally, it explores the importance of harmonizing international standards for regulatory criteria and methodologies used in bioequivalence studies to ensure greater safety and efficacy of medications available on the market.

Keywords: Topical Glucocorticoids, Bioequivalence, Legislation, Vasoconstriction, ANVISA.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob à curva
BD	Biodisponibilidade
BE	Bioequivalência
EMA	European Medicines Agency
EVC	Estudo de vasoconstrição
FDA	Food and Drug Administration
IN	Instrução Normativa
IVPT	In Vitro Permeation Test
IVRT	In Vitro Release Test
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RE	Resolução

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Legislação brasileira atual	24
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	16
	2.1 OBJETIVO GERAL	16
	2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
4	METODOLOGIA	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6	CONCLUSÃO	29
7	REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

As preparações farmacêuticas aplicadas na pele têm o objetivo de fornecer cuidados e proteção contra influências nocivas ou servir como veículo para fármacos que devem ser absorvidos pela pele ou, quando apropriado, pela circulação sistêmica.

Os glicocorticóides tópicos são fármacos frequentemente prescritos por dermatologistas para tratar uma variedade de condições dermatológicas, como eczema, dermatite, psoríase, entre outras. São fármacos muito usados no tratamento de patologia inflamatória, proliferativa ou de causa imunológica da pele, podendo também ser eficazes no tratamento de sintomas cutâneos tais como prurido e sensação de queimadura. (COSTA *et al.*, 2005; CHANG *et al.*, 2013). Para alcançar seu local de ação, o fármaco deve ser liberado da sua preparação farmacêutica e penetrar na pele, com o objetivo de obter um efeito local (por exemplo, a pomada de glicocorticóide).

A eficácia do corticóide se deve a propriedades anti-inflamatórias, imunossupressoras e vasoconstritoras, tornando-os eficazes no controle de reações inflamatórias na pele. A ação anti-inflamatória é o efeito terapêutico principal e caracteriza-se pela diminuição do edema e eritema subjacentes a qualquer causa de inflamação, a ação imunossupressora é útil no tratamento de patologia que tenha subjacente mecanismos imunológicos, mas também é responsável pelo agravamento de infecções cutâneas localizadas nos locais de aplicação do fármaco e, por fim, a ação vasoconstritora é um efeito importante na diminuição do eritema e edema da reação inflamatória (CHABASSOL *et al.*, 2012). Estão disponíveis no mercado brasileiro como produtos referência, genéricos e similares. A escolha do tratamento depende amplamente dos componentes da formulação e de vários fatores, incluindo a eficácia, efeitos colaterais e preferência do paciente. A eficácia desses medicamentos não se resume apenas à sua ação biológica, ela também está intrinsecamente ligada à forma como são formulados e disponibilizados na pele, assim sendo, é de grande importância a comprovação da bioequivalência de duas formulações distintas que pretendem ter o mesmo grau de segurança e eficácia (SOARES *et al.*, 2015)".

O estudo de bioequivalência (BE) é fundamental no desenvolvimento de preparações farmacêuticas medicamentosas tópicas na forma de genéricos na indústria. Por conta da defasada legislação e a não existência, até recentemente, de qualquer tipo de legislação, é notório compreender a importância dos estudos de bioequivalência que estão sendo feitos devido ao grande crescimento na produção e consumo de produtos genéricos e similares. Dessa forma, a bioequivalência tópica é fundamental para garantir que diferentes formulações de glicocorticóides atinjam os mesmos resultados clínicos quando aplicadas topicamente.

O estudo farmacodinâmico que deve ser empregado na avaliação da BE de glicocorticóides tópicos é o estudo de vasoconstrição (EVC), também conhecido como ensaio de branqueamento da pele (ANVISA, 2022). Essa resposta farmacodinâmica tem sido correlacionada com a eficácia clínica do produto e utilizada para determinar a biodisponibilidade de preparações tópicas de glicocorticóides. “Esta propriedade serve de base ao teste de McKenzie que estabelece uma escala de potências dos dermocorticóides uma vez que existe relação entre a ação vasoconstritora e atividade anti-inflamatória destes fármacos (COSTA *et al.*, 2005)”. Quando aplicados topicamente na pele humana, os glicocorticóides passam por absorção percutânea, resultando em uma aparente vasoconstrição da vasculatura superficial e no clareamento da pele. Considerando que o tempo para se obter uma resposta após a aplicação do produto pode variar conforme o fármaco e as condições do estudo, é necessária a condução de um estudo piloto, para determinar o tempo de exposição apropriado da formulação na pele, seguido pelo estudo de BE replicado, comparando os produtos teste e comparador (ANVISA, 2022; FDA, 1995).

Geralmente, critérios rigorosos de BE são estabelecidos pelas agências reguladoras de saúde, como a Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. A realização desses estudos é fundamental para assegurar que os medicamentos genéricos e similares sejam seguros e eficazes, além de oferecerem uma opção mais acessível aos pacientes, mantendo a qualidade terapêutica equivalente à dos medicamentos de referência.

Este trabalho, então, tem por viés a análise da bioequivalência de glicocorticóides tópicos no contexto da legislação brasileira, visando compreender os critérios que compõem a liberação de um medicamento glicocorticóide tópico para

ser produzido e posteriormente comercializado como genérico ou similar, de forma segura e eficaz, mantendo a qualidade terapêutica equivalente à dos medicamentos de referência. Portanto, este trabalho se deteve a compilar informações para analisar e compreender as vertentes atuais da legislação que rege e permeia o campo científico-industrial no Brasil para a melhoria contínua dos estudos e testes laboratoriais aplicados a glicocorticóides tópicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a legislação vigente para a avaliação de medicamentos similares tópicos contendo glicocorticóides e discutir a implementação dos estudos de vasoconstrição.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a evolução da regulamentação brasileira sobre testes de bioequivalência de medicamento glicocorticóide;
- Discutir a implementação dos estudos de vasoconstrição para glicocorticóides tópicos;
- Analisar a legislação vigente sobre o proceder dos estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos;
- Analisar as normas regulamentadoras internacionais vigentes frente às nacionais.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Antes de um medicamento chegar ao mercado nacional, é necessário que tenha sua qualidade, segurança e eficácia terapêutica avaliadas, através do processo de registro e por meio das regulamentações da ANVISA, seja de medicamentos novos, genéricos e ou similares.

Os glicocorticóides tópicos têm a sua eficácia clínica dependente de sua biodisponibilidade (BD) no local de ação. E a avaliação da equivalência farmacêutica é realizada através de ensaios físico-químicos e microbiológicos. Adicionalmente, para que duas formulações sejam consideradas equivalentes terapêuticas, é necessário também a realização de estudos de bioequivalência (BOIX-MONTANES, 2011). A justificativa do teste baseia-se no monitoramento de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos após a administração dos medicamentos testados. O objetivo deste estudo é avaliar a compatibilidade terapêutica dos medicamentos testados (equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas) (LEAL, *et al.*, 2017b).

O resultado da pesquisa de estudos de BE, juntamente com os dados de equivalência farmacêutica do produto, é uma das principais partes do dossiê de registro submetido às autoridades regulatórias nacionais. O registro de produtos genéricos não exige estudos clínicos complicados e caros, ao contrário dos produtos originais. A comparação entre o produto original e o genérico por meio de estudos de bioequivalência é considerada suficiente para garantir sua equivalência terapêutica. (ANVISA, 2016).

Desde os primeiros regulamentos até as normas mais recentes, os critérios para avaliação da bioequivalência de glicocorticóides tópicos têm sido continuamente aprimorados. Inicialmente, dentro do campo dos testes científicos de fármacos existia uma legislação como a RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011, que dispunha sobre o guia para isenção e substituição de estudos de BD relativa/BE. Com relação a regulamentação regida pela ANVISA através do Ministério da Saúde, a RDC nº 742/2022 entra em vigor, e revoga a RE 1.170/2006, que dispõe sobre o Guia para provas de BD/BE de medicamentos, estabelecendo os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE). Nela, o EVC se tornou obrigatório para avaliação dos glicocorticóides tópicos genéricos e similares.

O conteúdo dessa legislação é densamente ampliado trazendo em si todos os requisitos para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos, bem como os objetivos estabelecidos de como proceder os testes, as definições de cada termo, o dossiê de estudo e a lista dos medicamentos que podem ser utilizados no estudo para centralizar as etapas. As etapas clínicas e bioanalíticas servem respectivamente para avaliar sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do medicamento e na concentração da quantificação do fármaco nas amostras, posteriormente promovendo a análise estatística computadorizada (ANVISA, 2022).

Existe também um delineamento dos estudos farmacodinâmicos que segundo a normativa, (BRASIL. RDC 742, 2022. Art. 75) “O estudo farmacodinâmico que deve ser empregado na avaliação da bioequivalência de glicocorticóides tópicos é o estudo de vasoconstrição, também conhecido como ensaio de branqueamento da pele”. Posteriormente, a RDC nº 931/2024 altera a nº742 reduzindo exigências, obrigações, restrições, requisitos ou especificações com o objetivo de diminuir os custos regulatórios. A RDC nº 931/2024 introduziu alterações significativas na RDC nº 742/2022, especialmente no que diz respeito aos prazos para a apresentação dos resultados dos estudos farmacodinâmicos de vasoconstrição para medicamentos de aplicação tópica contendo corticosteróides. Além disso, promoveu uma redução nos requisitos técnicos para a certificação de centros de bioequivalência que realizam exclusivamente estudos farmacodinâmicos de vasoconstrição.

As recentes alterações na RDC trouxeram ajustes consideráveis nos critérios de bioequivalência, especialmente para produtos de liberação modificada e medicamentos semissólidos contendo corticosteróides dermatológicos (BRASIL. RDC 931, 2024). No artigo nº30 da RDC 931, houve uma revisão dos parâmetros primários para a determinação da bioequivalência. Agora, para medicamentos com diferentes intervalos de dosagem descritos em bula, deve-se considerar um tempo correspondente à metade da $ASC(0-t)$. Além disso, as análises da (ASC) parcial inicial e final devem possuir o mesmo número de tempos de coleta, garantindo maior precisão nos estudos comparativos (CAVALCANTI, 2020). No artigo nº 75 da RDC 931, foi acrescentado o termo “dermatológico” para reforçar que o estudo farmacodinâmico se aplica exclusivamente a corticosteróides tópicos dermatológicos. Essa mudança enfatiza que esses medicamentos são formulados

especificamente para aplicação na pele, visando o tratamento de diversas condições dermatológicas inflamatórias. O artigo nº 111 sofreu ajustes nos prazos e nos princípios ativos que precisam apresentar os resultados dos estudos farmacodinâmicos para manter o registro sanitário (BRASIL. RDC 931, 2024). As novas datas estabelecidas são:

- 1º de julho de 2025 – Formulações contendo betametasona.
- 1º de janeiro de 2026 – Formulações contendo clobetasol, desonida ou fluodroxicortida.
- 1º de julho de 2026 – Formulações contendo dexametasona, hidrocortisona ou mometasona.
- 1º de janeiro de 2027 – Formulações contendo fluocinolona, triancinolona ou outros corticosteróides.

Além disso, foi incluída uma nova seção que estabelece uma proposição lógica de penalidade em caso de descumprimento. Caso os fabricantes não comprovem a bioequivalência dos medicamentos semissólidos contendo corticosteróides dermatológicos dentro dos prazos estipulados, o registro do medicamento será cancelado (BRASIL. RDC 931, 2024). Essas alterações visam aprimorar os critérios regulatórios, garantindo maior rigor científico na avaliação da bioequivalência e assegurando a eficácia e segurança dos medicamentos disponibilizados à população.

Antes das publicações das RDCs nº 742 e nº 749 de 2022 os medicamentos genéricos e similares de aplicação na pele precisavam apresentar apenas estudos de equivalência farmacêutica (estudos *in vitro*) para serem registrados. Se o estudo de equivalência farmacêutica fosse aprovado, os medicamentos eram considerados equivalentes terapêuticos em relação ao medicamento referência e nenhum estudo *in vivo* era necessário. Após a publicação dessas duas resoluções, as exigências da nova norma RDC nº 931 para a obtenção dos registros de formulações dermatológicas aumentaram para todas as classes terapêuticas especialmente para as formulações semissólidas contendo corticosteróides para os quais passou a ser obrigatório a apresentação de estudos *in vivo* para comprovar a equivalência terapêutica (BRASIL. RDC 931, 2024).

O estudo *in vivo* que passou a ser exigido é diferente do tradicional estudo farmacocinético realizado, por exemplo, para comprimidos, afinal o efeito farmacológico esperado para essas formulações não depende da absorção plasmática. Dessa forma o estudo *in vivo* que foi adotado para comprovação da equivalência terapêutica para os glicocorticóides semissólidos de aplicação na pele foi o ensaio farmacodinâmico de branqueamento, também conhecido como estudo de vasoconstrição, que é exigido em várias outras agências reguladoras como o FDA desde 1995.

Para a escolha do glicocorticóide tópico no tratamento de problemas cutâneos, é necessário ter uma compreensão principalmente sobre sua potência, e assim, selecionar preparações apropriadas que maximizem a eficácia terapêutica e minimizem o potencial de efeitos adversos. Ao mesmo tempo, para assegurar a qualidade dos produtos tópicos à base de glicocorticóides visando um tratamento terapêutico adequado, a avaliação desta classe de medicamentos através do EVC é fundamental (VETCHÝ, *et al.*, 2007). O ensaio de branqueamento foi introduzido por Mckenzie e Stoughton em 1962 que é baseado na capacidade dos corticosteróides induzirem uma resposta de branqueamento no local de aplicação que está associado com a indução da vasoconstrição da microvasculatura da pele (MCKENZIE; STOUGHTON, 1962).

O ensaio envolve a aplicação do produto na pele de voluntários sadios e avaliação do grau de branqueamento depois de um determinado tempo, que deve ser feito instrumentalmente utilizando-se um colorímetro. Uma vez que a resposta de branqueamento está relacionada com a quantidade de corticosteróide que penetra na pele a comparação do grau de branqueamento provocado por diferentes formulações vem sendo usado para definir se duas formulações têm a mesma eficácia e segurança. Dependendo do fármaco e das condições do estudo, o tempo que a formulação deve ficar em contato com a pele para provocar o branqueamento pode variar (Leal *et al.*, 2017a).

Dessa forma, a metodologia do estudo envolve primeiramente a realização de um estudo piloto para determinar o tempo de exposição apropriado do produto na pele, seguido pelo estudo principal para comparar os produtos teste e de referência (FDA, 2023). O EVC é composto por dois testes: o estudo piloto e o estudo comparativo. A condução do piloto é realizada para determinar o tempo de exposição apropriado da formulação na pele. Conforme a norma, “O ensaio envolve

a aplicação da formulação na pele de participantes de pesquisa sadios e avaliação do grau de branqueamento da pele, após um período de remoção do produto.” (BRASIL. RDC 742, 2022. Art. 75. Parágrafo único). Logo após é fundamental realizar a análise estatística apropriada. De acordo com a resolução, o estudo deve ser conduzido conforme os seguintes parâmetros: Seleção dos participantes, área de aplicação, aplicação das formulações, tempo de oclusão, avaliação do branqueamento e análise dos dados.

Posteriormente, foi publicada juntamente com a RDC nº 931/2024 uma IN (Instrução Normativa) nº 327/2024 que dispõe sobre o estudo farmacodinâmico para comprovação da bioequivalência de glicocorticóides tópicos dermatológicos, nos termos da RDC nº 742/2022. Sendo esse estudo o EVC contido no artigo nº 75 da RDC 742. O objetivo principal dessa instrução é detalhar os procedimentos e critérios que devem ser seguidos nos estudos farmacodinâmicos para assegurar que os corticosteróides tópicos, quando aplicados na pele, apresentem eficácia e segurança equivalentes às formulações de referência já estabelecidas no mercado. Houve também a publicação da RDC nº 942, de 18 de novembro de 2024 que altera a RDC nº 742/2022, especificando que o método bioanalítico utilizado para quantificação do fármaco em matriz biológica deve seguir a RDC nº 942/2024, que trata da validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados de uso humano. A trajetória das normas que regem os testes de bioequivalência de glicocorticóides tópicos reflete a evolução do conhecimento científico e das exigências regulatórias ao longo dos anos.

Com relação à regulamentação internacional, existem guias disponibilizados para orientar a indústria quanto aos procedimentos técnicos-científicos. O primeiro lançado foi pela agência americana, a guideline de 1995, “Guidance for Industry: Topical Dermatologic Corticosteroids: in vivo bioequivalence” (Orientação para a Indústria: Corticosteróides Dermatológicos Tópicos: Bioequivalência *in vivo*), evoluindo até então para a versão mais recente de 2023. Pode-se observar as exigências da FDA atualmente por meio do guia de glicocorticóides dermatológicos tópicos: bioequivalência *in vivo* (orientação para a indústria). Por meio dele é visto a orientação para a indústria na análise dos fármacos e os principais parâmetros do estudo *in vivo*, com o delineamento do desenho do estudo, qualificação do método,

análise de dados e relatórios de dados para o estudo piloto de resposta vasoconstritora de duração de dose e estudo de bioequivalência vasoconstritora pivotal usado para demonstrar a bioequivalência de corticosteróides tópicos (FDA, 2023).

As exigências da EMA (European Medicines Agency) são similares e tem por base o guideline de 1995 do FDA se tornando portanto legislações suplementares em países distintos. O projeto de diretriz sobre qualidade e equivalência de produtos tópicos possui uma seção específica para o estudo de vasoconstrição que determina que “um estudo piloto *in vivo* de duração-resposta da dose deve ser realizado para determinar os requisitos do estudo para determinar os parâmetros de equivalência a serem usados no estudo de equivalência central.” (EMA. 2018. Annex IV. Vasoconstriction assay for corticosteroids.)

4 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão de narrativa que possibilita sintetizar e discutir o conhecimento sobre a legislação brasileira tendo em foco a bioequivalência de glicocorticóides tópicos. Para isso, foram seguidas as etapas a seguir: definição do tema e formulação da questão de pesquisa; elaboração dos critérios de elegibilidade incluindo normas e artigos; levantamento de publicações em bases de dados; separação e análise das informações obtidas; avaliação dos artigos e leis selecionados; e apresentação dos resultados, que inclui uma análise expositiva e crítica dos achados e uma síntese da revisão.

Após a definição do tema “Bioequivalência de glicocorticóides tópicos: legislação brasileira”, para a construção desse estudo, a escolha da base de dados utilizada foram de artigos compilados de acordo com sua relevância para o tema buscando identificar conteúdos atuais explorando hipóteses futuras para complementar a narrativa. Para isso foram realizadas buscas de trabalhos nas bases de dados abaixo, além de normas regulatórias que centralizam a questão do trabalho no site da ANVISA, FDA e EMA.

- Pubmed
- Scielo
- Science Direct
- Scholar Google

A busca das normas regulatórias e dos artigos foi realizada para publicações no intervalo de tempo entre 1995 e março/2025. Foram elencados como critérios de inclusão: artigos completos disponíveis e as normas regulatórias nacionais e internacionais da área da saúde farmacêutica. Foram excluídas publicações de normas e artigos que não estavam dentro da delimitação do tema para a área da saúde e a questão farmacêutica de glicocorticóides tópicos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tendo em vista a análise compilada do histórico de normas regulatórias existentes (Tabela 1) para a comprovação da BE dos glicocorticóides tópicos e dos trabalhos revisados que abordam as direções dos testes a serem feitos e as diretrizes das normativas, em suma pode-se observar, que as mudanças feitas pelas agências foram de extrema importância e progresso para o ramo farmacêutico industrial. Entretanto, a bioequivalência de medicamentos tópicos ainda apresenta desafios significativos para os pesquisadores e indústrias brasileiras tanto do ponto de vista regulatório quanto científico. Visto que medicamentos tópicos, como os glicocorticóides, demandam metodologias de análises alternativas, uma vez que a absorção sistêmica pode ser limitada ou irrelevante para a sua ação terapêutica.

A RDC nº 931/2024 introduziu alterações significativas na RDC nº 742/2022, especialmente no que diz respeito aos prazos para a apresentação dos resultados dos estudos farmacodinâmicos de vasoconstrição para medicamentos de aplicação tópica contendo corticosteróides. Originalmente, a RDC nº 742/2022 estabelecia um cronograma específico para que as empresas submetessem esses estudos à ANVISA. No entanto, o setor regulado comunicou dificuldades em cumprir esses prazos devido à insuficiência de centros de bioequivalência capacitados para realizar os estudos necessários. Em resposta a essa demanda, a RDC nº 931/2024 ajustou os prazos previamente definidos, visando proporcionar um período mais viável para a realização e submissão dos estudos exigidos.

Além disso, a RDC nº 931/2024 promoveu uma redução nos requisitos técnicos para a certificação de centros de bioequivalência que realizam exclusivamente estudos farmacodinâmicos de vasoconstrição. Foram revogados na RDC 742/2022 os artigos nº 76 ao nº 78 que diziam a respeito do estudo farmacodinâmico para glicocorticóides tópicos, nº 79 ao nº 93 sobre o estudo piloto, nº 94 ao nº 101 sobre o estudo comparativo e nº 102 ao nº 105 sobre a análise estatística do estudo de vasoconstrição comparativo. Essa medida tem como objetivo aumentar a oferta de laboratórios aptos a conduzir esses estudos, facilitando o cumprimento dos novos prazos estabelecidos. Essas modificações foram implementadas para assegurar que as empresas tenham condições

adequadas de atender às exigências regulatórias, garantindo, ao mesmo tempo, a qualidade e a segurança dos medicamentos disponibilizados à população.

Do ponto de vista regulatório, um dos desafios principais é a necessidade de diretrizes para a clareza e validade da legalidade da condução de estudos de bioequivalência. Embora as agências como a ANVISA, o FDA e a EMA tenham avançado na definição de protocolos para medicamentos tópicos, ainda há diferenças nas exigências regulatórias entre os países, o que pode dificultar a padronização dos testes e o reconhecimento recíproco dos resultados obtidos e existem ainda melhorias a serem aperfeiçoadas para o melhor desenvolvimento farmacêutico.

Esse tema regulatório é bem complexo e muitas vezes abordado de forma distinta por diferentes agências reguladoras. A ANVISA (Brasil), FDA (Estados Unidos) e EMA (União Europeia) possuem diretrizes específicas para garantir que medicamentos genéricos ou similares apresentem segurança e eficácia equivalentes aos produtos de referência.

As diretrizes gerais existentes atualmente na legislação brasileira devem ser usadas para desenvolver protocolos específicos para avaliação dos produtos medicamentosos e assim demonstrar a equivalência terapêutica. A formulação do produto deve ser desenvolvida com base em conhecimento prévio sólido, fundamentação científica estabelecida e evidências. A estratégia de controle deve garantir que o produto seja adequado para seu propósito pretendido e esteja em conformidade com os padrões farmacopeicos e legislativos relevantes.

Atualmente no Brasil, as metodologias aceitas incluem os estudos farmacodinâmicos, como testes de vasoconstrição cutânea para corticosteroides (ANVISA, 2024). Estudos *in vitro* de permeação cutânea (IVPT) que avaliam a absorção do medicamento na pele, ensaios clínicos de equivalência terapêutica em casos específicos, quando outros métodos não são suficientes. E a exigência da validação dos métodos analíticos e protocolos em conjunto com os padrões internacionais. O FDA possui uma abordagem diferenciada sendo um dos órgãos mais rigorosos e com avanços significativos na regulamentação de bioequivalência de medicamentos tópicos. Desde a década de 90 que preconiza o conhecimento da avaliação farmacodinâmica que atualmente é de consenso comum. Ozdin (2018) relata que

Um desfecho farmacodinâmico *in vivo* é atualmente um substituto aceitável para a avaliação de BE de medicamentos corticosteróides tópicos. A resposta farmacodinâmica após a aplicação de um corticosteróide tópico na pele é sua capacidade de produzir vasoconstrição da microvasculatura cutânea, resultando no branqueamento da pele no local de aplicação.

Seguem também os estudos *in vitro* de permeação cutânea que simulam a absorção do fármaco na pele e estudos *in vitro* de liberação do fármaco a partir da formulação (IVRT), para avaliar a taxa de liberação do princípio ativo (FDA, 2023). Fazem estudos clínicos de resposta farmacodinâmica, incluindo testes de clareamento de pele para corticosteróides e os testes clínicos baseados em designação de qualificação alternativa de BE, permitindo abordagens inovadoras para comprovação de equivalência. A EMA por sua vez segue as diretrizes descritas no “Guideline on the Pharmacokinetic and Clinical Evaluation of Modified Release Dosage Forms”, estabelecendo critérios de estudos de equivalência terapêutica *in vivo* quando necessário, priorizando a resposta clínica. Estudos *in vitro*, incluindo IVPT e IVRT, especialmente para formulações tópicas não sistêmicas. Existe também a avaliação dos excipientes e sua influência na permeação do fármaco e o uso de modelagem computacional para auxiliar na predição da equivalência farmacêutica (EMA,2018).

É importante saber quais legislações atualmente delimitam seus estudos coerentemente e regem o progresso dos testes de bioequivalência de glicocorticóides tópicos. O panorama demonstra a grande evolução do Brasil e a preocupação em manter os padrões de segurança e efetividade para o progresso dos estudos de BE de glicocorticóides tópicos (Tabela 1).

Tabela 1 - Legislação brasileira atual

Legislação	Título	Objetivo
RDC 742 – 10/08/22	Critérios para a condução de estudos de (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.	Garantir a qualidade, confiabilidade e integridade dos dados gerados em estudos bioanalíticos, assegurando que os métodos utilizados para quantificação de fármacos em amostras biológicas sejam válidos e adequados para sua aplicação.
RDC 931 – 09/10/24	Alteração da RDC 742 que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.	Assegurar que os centros de pesquisa estejam preparados para cumprir com a novas regras oferecendo novos prazos e a penalidade no não cumprimento. E a inserção de melhorias nos parâmetros técnicos e nomenclaturas que ajudam a enfatizar o foco dos testes.
RDC 942 – 19/11/24	Alteração da RDC 742 que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de (BD/BE) e estudos farmacocinéticos.	Garantir que o seguimento do método bioanalítico para quantificação do fármaco seja seguido de acordo com a alteração feita na RDC 941 que dispõe sobre a validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo para submissões regulatórias de medicamentos industrializados

de uso humano.

IN 327 – 09/10/24	O estudo farmacodinâmico para comprovação da BE de corticóides tópicos dermatológicos nos termos da RDC 742.	Detalhar as etapas do teste de vasoconstrição ou ensaio de branqueamento que avalia a BE, mede a potência do corticóide e garante a segurança e eficácia.
-------------------	--	---

Fonte: autoral

Desse modo, a implementação de testes de bioequivalência para medicamentos tópicos continua sendo um desafio multidisciplinar e multifatorial que exige a integração entre regulações legislativas, avanços científicos e inovações tecnológicas das ciências farmacêuticas. O aprimoramento das diretrizes regulatórias, o desenvolvimento de novos métodos sistemáticos de avaliação e a maior harmonização com as normas internacionais são fundamentais para garantir a segurança, eficácia e acessibilidade desses medicamentos para a população. Do ponto de vista científico, os métodos utilizados para comprovar a bioequivalência de medicamentos tópicos ainda são um campo em constante evolução. Testes *in vitro*, como ensaios de permeação cutânea, e testes *in vivo*, como estudos de resposta farmacodinâmica, enfrentam limitações quanto à reprodutibilidade e correlação com a efetividade clínica. Fatores como a variabilidade interindividual da pele, a influência do veículo na liberação do fármaco e as interações com a barreira cutânea podem impactar significativamente os resultados.

Outro desafio importante é o desenvolvimento de modelos tecnológicos computacionais e técnicas alternativas para prever a bioequivalência sem a necessidade de estudos clínicos extensivos e exaustivos que conta com as perdas e os desperdícios. A avançada aplicação de abordagens baseadas em simulações de modelagem de dados representa uma oportunidade para reduzir custos e tempo no desenvolvimento de medicamentos tópicos genéricos.

6 CONCLUSÃO

Diante da análise realizada, constatou-se que para manter a coerência e segurança dos testes realizados nas etapas de produção de um medicamento glicocorticóide tópico, é necessário que a legislação brasileira esteja de acordo com os critérios internacionais para um melhor desenvolvimento do regimento das resoluções apresentadas que estão em vigor atualmente. Sendo também importante o incentivo aos estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, para os testes laboratoriais de pesquisa, que ajudam a maximizar a segurança do uso desses medicamentos por via tópica minimizando por sua vez os riscos à população. Esse resultado reforça a relevância do tema, pois é preciso que os testes de BE impulsionem a elaboração de normas que possam impor critérios específicos para formulação e produção. A existência de testes padronizados regulamentados proporciona o desenvolvimento de novas formulações seguras e eficazes.

Além disso, a pesquisa contribui para apurar a vigente legislação no país que foi visto que ainda necessita de aprimoramentos mas está a passos interessantes de contribuir de forma plena para a indústria farmacêutica. No entanto, ainda há espaço para aprofundamentos, especialmente em relação a integração positiva com legislações internacionais pioneiras em estudos e inovações tecnológicas das ciências farmacêuticas. Assim, espera-se que este estudo possa servir como base para novas investigações e aplicações na área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução normativa - IN Nº 327, de 9 de outubro de 2024. Dispõe sobre o estudo farmacodinâmico para comprovação da bioequivalência de corticoides tópicos dermatológicos, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022. **Diário Oficial da União**, 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC 16, de 2 de março de 2007. Aprova o regulamento técnico para Medicamentos Genéricos. **Diário Oficial da União**, 2007.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC 31, de 11 de agosto de 2012. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. **Diário Oficial da União**, 2012.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. **Diário Oficial da União**, 2011.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Perguntas e respostas relacionadas a resolução RDC nº 73, de 7 de abril de 2016 que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 2016.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022. Dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos. **Diário Oficial da União**, 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC 942, de 19 de novembro de 2024. Altera a RDC nº 742 de 10 de agosto de 2022. **Diário Oficial da União**, 2024.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC 931, de 9 de outubro de 2024. Altera a RDC nº 742 de 10 de agosto de 2022. **Diário Oficial da União**, 2024.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC 749, de 5 de setembro de 2022. Dispõe sobre isenção de estudos de bioequivalência /biodisponibilidade relativa. **Diário Oficial da União**, 2022.

BOIX-MONTANES, A. Relevance of equivalence assessment of topical products based on the dermatopharmacokinetics approach. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 3, p. 173 - 179, 2011.

CAVALCANTI, I. M. F. S. D. **Bioequivalência tópica de formulações contendo glicocorticoides: avaliação dermatofarmacodinâmica x dermatofarmacocinética (DPK)**. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.

CHABASSOL, A.; GREEN, P. Topical Corticosteroid Therapy: What You Need to Know. **The Canadian Journal of Diagnosis**, v. 2, n. 2, p. 61 - 63, 2012.

CHANG, R. K.; RAW, A.; LIONBERGER, R.; YU, L. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. **Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 15, n. 1, p. 41 - 52, 2012.

COSTA, A. D.; MACHADO, S.; SELORES, M. Corticóides tópicos Considerações sobre a sua aplicação na patologia cutânea. **Rev Port Clin Geral**. 2005.

EMA. **Draft guideline on quality and equivalence of topical products**. 18 october 2018.

FDA. **Guidance for Industry: Topical Dermatologic Corticosteroids: in vivo bioequivalence**. 2 June 1995.

FDA. **Guidance for Industry: Topical Dermatologic Corticosteroids: in vivo bioequivalence**. 24 october 2023.

FISHER, A. C.; LEE, S. L.; HARRIS, D. P.; BUHSE, L.; KOZLOWSKI, S.; YU, L.; KOPCHA, M.; WOODCOCK, J. Advancing pharmaceutical quality: An overview of science and research in the U.S. FDA's Office of Pharmaceutical Quality. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 515, n. 1, p. 390 - 402, 2016.

LEAL, L. B. et al. Bioequivalence Methodologies for Topical Drug Products: In Vitro and Ex Vivo Studies with a Corticosteroid and an Anti-Fungal Drug. **Pharmaceutical Research**. v. 34, n. 4, p. 730 - 737, 2017a.

LEAL, L. B. et al. Registro de medicamentos genéricos tópicos dermatológicos: cenário brasileiro e estudos para demonstração de bioequivalência. **Vigilância sanitária debate**, v. 5, n. 2, p. 3 -12, 2017b.

LEOPOLD, C. S. Pharmacokinetic analysis of the FDA guidance for industry: "Topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence". **Eur J Pharm Biopharm**. 2003

MCKENZIE, A. W.; STOUGHTON, R. B. Method of comparing percutaneous absorption of steroids. **Archives of Dermatology**, v. 86, p. 608 - 10, 1962.

OZDIN, D; SHARMA, N; ZILBERMANN, J. L.; COLUCCI, P; KANFER, I; DUCHARME, M. P. Revisiting FDA's 1995 Guidance on Bioequivalence Establishment of Topical Dermatologic Corticosteroids: New Research Based Recommendations. 2018. **J Pharm Pharm Sci**.

SOARES, K. C. C.; MORAES, M. V.; GELFUSO, G. M.; GRATIERI, T.
Bioequivalência de medicamentos tópicos dermatológicos: o cenário brasileiro e os desafios para a vigilância sanitária. 2015. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 3599-3608. FapUNIFESP.

VETCHÝ, D.; FRÝBORTOVÁ, K.; RABIŠKOVÁ, M.; DANECKOVÁ, H.
Bioequivalence studies of pharmaceutical preparations. 2007.