

REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

BIOEQUIVALÊNCIA DE GLICOCORTICÓIDES TÓPICOS: ANÁLISE DA EVOLUÇÃO REGULATÓRIA NO CONTEXTO BRASILEIRO

BIOEQUIVALENCE OF TOPICAL GLUCOCORTICOIDS: ANALYSIS OF REGULATORY EVOLUTION IN THE BRAZILIAN CONTEXT

BIOEQUIVALENCIA DE GLUCOCORTICOIDES TÓPICOS: ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN REGULATORIA EN EL CONTEXTO BRASILEÑO

Julia Mello Costa de Carvalho[1]

e54229
https://doi.org/10.63026/acertte.v5i4.229

PUBLICADO: 04/2025

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 vasoconstrictor properties. Proof of the bioequivalence of these drugs is essential to ensure that generic and similar formulations have the same efficacy and safety as reference products. The vasoconstriction study (CVS), used to evaluate the pharmacodynamic response of these drugs, has been adopted as the standard method for regulating these drugs. The objective of this study was to analyze the progress of the regulatory guidelines provided in Brazil so far, based on a narrative literature review. Brazilian legislation on topical bioequivalence has undergone significant changes in recent years, especially with the publication of RDCs No. 742/2022 and No. 931/2024, establishing stricter criteria for evaluating topical glucocorticoids. The new guidelines require in vivo studies to prove therapeutic equivalence, in line with international regulatory practices, such as those adopted by the FDA and EMA. This study analyzes the evolution of Brazilian legislation regarding the bioequivalence of topical glucocorticoids, discussing the impacts of regulatory changes and the challenges faced by the pharmaceutical industry in adapting to new requirements. In addition, it explores the importance of harmonizing international

[1] Graduada em Farmácia pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

©2025. Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

standards, regulatory criteria, and methodologies used in bioequivalence studies to ensure greater safety and efficacy of drugs available on the market.

***KEYWORDS**: Glucocorticoids. Bioequivalence. Legislation. Vasoconstriction. ANVISA.*

RESUMEN
Los glucocorticoides tópicos son ampliamente utilizados en dermatología para tratar diversas afecciones de la piel, debido a sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y vasoconstrictoras. La prueba de la bioequivalencia de estos fármacos es esencial para garantizar que las formulaciones genéricas y similares tengan la misma eficacia y seguridad que los productos de referencia. El estudio de vasoconstricción (CVS), utilizado para evaluar la respuesta farmacodinámica de estos fármacos, se ha adoptado como método estándar para la regulación de estos fármacos. El objetivo de este estudio fue analizar el progreso de las directrices regulatorias proporcionadas en Brasil hasta el momento, a partir de una revisión narrativa de la literatura. La legislación brasileña sobre bioequivalencia tópica ha experimentado cambios significativos en los últimos años, especialmente con la publicación de los RDC n.º 742/2022 y n.º 931/2024, que establecieron criterios más estrictos para la evaluación de los glucocorticoides tópicos. Las nuevas directrices exigen que los estudios in vivo demuestren la equivalencia terapéutica, en línea con las prácticas regulatorias internacionales, como las adoptadas por la FDA y la EMA. Este estudio analiza la evolución de la legislación brasileña con respecto a la bioequivalencia de los glucocorticoides tópicos, discutiendo los impactos de los cambios regulatorios y los desafíos enfrentados por la industria farmacéutica para adaptarse a los nuevos requisitos. Además, explora la importancia de armonizar las normas internacionales, los criterios regulatorios y las metodologías utilizadas en los estudios de bioequivalencia, con el fin de garantizar una mayor seguridad y eficacia de los medicamentos disponibles en el mercado.

***PALABRAS CLAVE:** Glucocorticoides. Bioequivalencia. Legislación. Vasoconstricción. ANVISA.*

1 INTRODUÇÃO

As preparações farmacêuticas aplicadas na pele têm como finalidade proporcionar cuidados e proteção contra influências nocivas, ou ainda servir como veículos para fármacos que devem ser absorvidos pela pele ou, quando necessário, alcançar a circulação sistêmica. Dentre esses fármacos, os glicocorticóides tópicos são amplamente prescritos por dermatologistas para o tratamento de diversas condições dermatológicas, como eczema, dermatite e psoríase, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, imunossupressoras e vasoconstritoras (COSTA et al., 2005; CHANG et al., 2013). São eficazes no controle de reações inflamatórias da pele, bem como no alívio de sintomas como prurido e sensação de queimadura. Para exercer seu efeito terapêutico, esses medicamentos devem ser liberados da formulação e penetrar na pele, atuando predominantemente de forma local, como ocorre nas pomadas de glicocorticóide.

A eficácia clínica desses medicamentos está diretamente relacionada não apenas à sua ação farmacológica, mas também à forma como são formulados e disponibilizados para absorção cutânea. A ação anti-inflamatória atua na redução do edema e do eritema; a ação imunossupressora é benéfica para doenças de base imunológica, embora possa agravar infecções cutâneas pré-existentes; e a ação vasoconstritora contribui significativamente para a diminuição dos sinais clínicos inflamatórios (CHABASSOL et al., 2012). No Brasil, os glicocorticóides tópicos estão disponíveis como produtos de referência, genéricos e similares. A escolha da formulação envolve a avaliação da



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

eficácia terapêutica, dos efeitos adversos, da biodisponibilidade e da preferência do paciente. Dessa forma, a comprovação de bioequivalência entre diferentes formulações que alegam ter o mesmo perfil de eficácia e segurança torna-se essencial para garantir sua intercambialidade (SOARES et al., 2015).

O estudo de bioequivalência (BE) desempenha papel central no desenvolvimento de medicamentos tópicos genéricos, assegurando que estes apresentem desempenho terapêutico equivalente ao do produto de referência. A ausência de regulamentação específica por muitos anos e a defasagem nas normas existentes dificultaram a realização desses estudos no Brasil. No entanto, com o crescimento expressivo da produção e consumo de medicamentos genéricos, a necessidade de regulamentações mais robustas e atualizadas se tornou evidente.

No caso específico dos glicocorticóides tópicos, o ensaio de vasoconstrição cutânea (EVC), também conhecido como ensaio de branqueamento da pele, é o método farmacodinâmico recomendado para avaliação de bioequivalência (ANVISA, 2022). Essa resposta é correlacionada com a eficácia clínica do medicamento e permite a determinação da biodisponibilidade tópica. O teste baseia-se na observação da vasoconstrição superficial da pele após aplicação do fármaco, fenômeno que ocorre em decorrência da absorção percutânea e se manifesta como um clareamento visível da pele. O ensaio de McKenzie, que classifica a potência dos glicocorticóides com base em sua ação vasoconstritora, é amplamente aceito como referência nesse tipo de estudo (COSTA et al., 2005). Para garantir resultados confiáveis, é necessária a condução de um estudo piloto a fim de determinar o tempo de exposição ideal da formulação, seguido pela realização do estudo principal replicado, comparando os produtos teste e de referência (ANVISA, 2022; FDA, 1995).

Agências reguladoras como a Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) têm estabelecido critérios cada vez mais rigorosos para a comprovação de bioequivalência, de modo a assegurar que os medicamentos genéricos e similares ofereçam a mesma qualidade terapêutica dos produtos de referência. No cenário brasileiro, avanços significativos vêm sendo implementados por meio de novas regulamentações, como a RDC nº 742/2022 e a RDC nº 931/2024, que determinam a obrigatoriedade de estudos in vivo para a comprovação da equivalência terapêutica de glicocorticóides tópicos, promovendo maior alinhamento com as normas internacionais.

Diante desse contexto, o presente trabalho tem como objetivo analisar a legislação vigente referente à avaliação de medicamentos tópicos contendo glicocorticóides no Brasil, com ênfase na evolução dos critérios regulatórios e na implementação dos estudos de vasoconstrição. Busca-se discutir as diretrizes que norteiam a liberação de medicamentos genéricos e similares, bem como os desafios enfrentados pela indústria farmacêutica na adaptação às exigências regulatórias. Além disso, pretende-se examinar as normas internacionais em comparação com as brasileiras, com vistas à harmonização dos critérios técnicos e à melhoria contínua dos estudos laboratoriais aplicados aos glicocorticóides tópicos.



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

2 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 n° 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 n°742 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 promovidas pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 931/2024 trouxeram ajustes significativos nos critérios de bioequivalência, com especial destaque para os produtos de liberação modificada e os medicamentos semissólidos que contenham corticosteroides de uso dermatológico (BRASIL, RDC 931, 2024). No artigo 30 da referida resolução, foram revistas as diretrizes relacionadas aos parâmetros primários para a determinação da bioequivalência. A nova redação estabelece que, para medicamentos que apresentem diferentes intervalos de dosagem descritos em bula, o tempo de análise deve corresponder à metade da área sob a curva de concentração versus tempo (ASC[0–t]). Adicionalmente, as análises das porções iniciais e finais da ASC devem ser conduzidas com o mesmo número de pontos de coleta, o que garante maior uniformidade e precisão nos estudos comparativos (CAVALCANTI, 2020).

Outra modificação importante está presente no artigo 75, que passou a incluir expressamente o termo "dermatológico", reforçando que o estudo farmacodinâmico se aplica exclusivamente aos corticosteroides tópicos destinados ao tratamento de condições inflamatórias da pele. Tal alteração evidencia o direcionamento específico desses estudos à avaliação de medicamentos formulados para uso cutâneo (BRASIL, RDC 931, 2024). Já o artigo 111 sofreu ajustes tanto em relação aos prazos quanto aos princípios ativos que deverão apresentar resultados de estudos farmacodinâmicos para manutenção do registro sanitário junto à ANVISA. As novas datas estabelecidas são escalonadas conforme o princípio ativo presente nas formulações: até 1º de julho de 2025 para medicamentos contendo betametasona; até 1º de janeiro de 2026 para aqueles com clobetasol, desonida ou fluodroxicortida; até 1º de julho de 2026 para formulações com dexametasona, hidrocortisona ou mometasona; e, por fim, até 1º de janeiro de 2027 para medicamentos que contenham fluocinolona, triancinolona ou outros corticosteroides.

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 n° 742 e n° 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 n° 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



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

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 n° 931/2024 uma IN (Instrução Normativa) n° 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 n° 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.)

3 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa que possibilita sintetizar e discutir o conhecimento disponível sobre a legislação brasileira com foco na bioequivalência de glicocorticóides



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

tópicos. Para sua elaboração, foram seguidas etapas metodológicas fundamentais, incluindo a definição do tema e a formulação da questão de pesquisa; a elaboração dos critérios de elegibilidade, abrangendo normas regulatórias e artigos científicos; o levantamento de publicações relevantes; a separação, análise e avaliação crítica das informações obtidas; e, por fim, a apresentação dos resultados por meio de uma análise expositiva e crítica dos achados, acompanhada de uma síntese interpretativa da revisão. Após a definição do tema, foram selecionadas bases de dados científicas e fontes regulatórias que permitissem identificar conteúdos atualizados, além de explorar hipóteses futuras pertinentes à temática. A busca por trabalhos relevantes foi realizada nas bases PubMed, SciELO**,** ScienceDirect e Google Scholar, bem como em fontes oficiais de órgãos reguladores, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA), considerando-se sua centralidade no desenvolvimento de normas técnicas que regem os estudos de bioequivalência.

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.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na análise das normas regulatórias que tratam da comprovação da bioequivalência (BE) de glicocorticoides tópicos, conforme será detalhado na Tabela 1, e nos estudos revisados que abordam os testes recomendados e as diretrizes envolvidas, observa-se que as mudanças implementadas pelas agências reguladoras representam avanços significativos para o setor farmacêutico industrial. Ainda assim, a demonstração de bioequivalência para medicamentos tópicos continua sendo um desafio considerável para pesquisadores e indústrias brasileiras, tanto do ponto de vista regulatório quanto científico. Isso se deve, principalmente, à necessidade de metodologias alternativas de análise, uma vez que, nesses casos, a absorção sistêmica é frequentemente limitada ou irrelevante para a eficácia terapêutica do fármaco.

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.



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

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 n° 76 ao n° 78 que diziam a respeito do estudo farmacodinâmico para glicocorticóides tópicos, n° 79 ao n° 93 sobre o estudo piloto, n° 94 ao n° 101 sobre o estudo comparativo e n° 102 ao n° 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



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

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 corticosteroides 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 – 18/11/24	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



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

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.

5 CONSIDERAÇÕES

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.



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

REFERÊNCIAS

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.



REVISTA CIENTÍFICA ACERTTE
ISSN 2763-8928

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. Phamacokinetic 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.