

Segunda fase dos medicamentos genéricos no Brasil: implementação do estudo Vasoconstritor para corticoides tópicos dermatológicos

Second phase of generic drugs in Brazil: implementation of the vasoconstrictor assay for dermatological topical corticosteroids

RESUMO

Leila Bastos Leal* 

Irla Carla de França Barbosa 

Cristiano Ferraz 

Davi Pereira de Santana 

Introdução: No Brasil, a venda de medicamentos genéricos vem crescendo, impulsionada pela busca por alternativas mais econômicas. Contudo, essa expansão exige a garantia de segurança e eficácia, especialmente no caso de medicamentos tópicos contendo corticoides. Até 2022, esses produtos eram isentos de testes de bioequivalência, sendo exigida apenas a equivalência farmacêutica. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo discutir o registro de medicamentos tópicos contendo corticoides no Brasil, destacando as mudanças regulatórias recentes e o impacto da obrigatoriedade do Ensaio de Vasoconstrição (EVC). **Método:** A metodologia consistiu em uma revisão sistemática da literatura científica e de normativas regulatórias nacionais e internacionais, com foco nos critérios de registro de medicamentos tópicos corticoides. O estudo detalhou o EVC, um teste farmacodinâmico que avalia o grau de branqueamento da pele após aplicação do fármaco, dividido em estudo piloto (definição de Emax e ED50) e principal (comparação com medicamento de referência). **Resultados:** Foi possível evidenciar que o EVC é amplamente adotado em contextos regulatórios internacionais, como pelo FDA (*Food and Drug Administration*) desde 1995. No Brasil, sua introdução representa um desafio técnico, uma vez que a maioria dos centros de bioequivalência necessitam de expertise e infraestrutura adequadas. Ainda assim, estudos mostram que o método tem potencial para comprovar a bioequivalência de forma eficaz. **Conclusões:** A exigência do EVC representa um marco regulatório no Brasil, promovendo maior rigor técnico no registro de medicamentos tópicos com corticoides. Sua adoção é essencial para garantir qualidade, segurança e eficácia desses produtos para a população.

Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

PALAVRAS-CHAVE: Bioequivalência; Medicamentos Genéricos; Corticosteroides; Vasoconstrição

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, the sale of generic medicines has been increasing, driven by the search for more affordable alternatives. However, this expansion necessitates the assurance of safety and efficacy, particularly in the case of topical medications containing corticosteroids. Until 2022, these products were exempt from bioequivalence testing, with only pharmaceutical equivalence being required. **Objective:** This study aimed to discuss the registration of topical medications containing corticosteroids in Brazil, highlighting recent regulatory changes and the impact of the mandatory implementation of the Vasoconstrictor Assay (VCA). **Method:** The methodology consisted of a systematic review of scientific literature and national and international regulatory guidelines, focusing on the registration criteria for topical corticosteroid medications. The study provided a detailed examination of the VCA, a pharmacodynamic test that evaluates the degree of skin blanching following drug application, divided into a pilot study (defining Emax and ED50) and a main study (comparison with the reference product).

* E-mail: leila.leal@nudfac.com.br

Recebido: 27 nov 2023

Aprovado: 14 fev 2025

Como citar: Leal LB, Barbosa ICF, Ferraz C, Santana DP. Segunda fase dos medicamentos genéricos no Brasil: implementação do estudo vasoconstritor para corticoides tópicos dermatológicos. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2025, v.13: e02275. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02275>



Results: It was demonstrated that the VCA is widely adopted in international regulatory contexts, such as by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) since 1995. In Brazil, its introduction presents a technical challenge, as most bioequivalence centers require appropriate expertise and infrastructure. Nevertheless, studies indicate that the method has the potential to effectively demonstrate bioequivalence. **Conclusions:** The requirement of the VCA represents a regulatory milestone in Brazil, fostering greater technical rigor in the registration of topical corticosteroid medications. Its adoption is essential to ensure the quality, safety, and efficacy of these products for the population.

KEYWORDS: Therapeutic Equivalency; Generic; Adrenal Cortex Hormones; Vasoconstriction

INTRODUÇÃO

Um levantamento realizado pela Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (PróGenéricos) revela que as vendas dos medicamentos genéricos no Brasil cresceram 3,67% nos primeiros seis meses de 2023, ou seja, entre janeiro e junho de 2023 foram comercializadas 979,4 milhões de unidades de medicamentos genéricos no Brasil¹. E isto, claro, se justifica pela busca de economia por parte dos pacientes. No entanto, a questão é se o preço mais baixo, reflete a qualidade do medicamento adquirido. Resumidamente, o programa de medicamentos genéricos no Brasil foi criado em 1999 por meio da publicação da lei dos genéricos², nº 9.787, de 10 de fevereiro, regulamentada pelo Decreto nº 3.181, de 23 de setembro de 1999³. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nº 391, de 09 de agosto de 1999⁴, aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Com esse arcabouço foram introduzidos no país novos conceitos, entre eles, o de equivalência farmacêutica e de bioequivalência de medicamentos. Isto culminou em uma nova organização dos laboratórios/centros de pesquisa brasileiros na busca pela certificação em boas práticas de bioequivalência/biodisponibilidade (BE/BD), auferida pela recém-criada agência regulatória nacional⁵. Foram necessários três anos desde a publicação da lei dos genéricos para os primeiros estudos de BE serem realizados. A obrigatoriedade para a realização de testes de BE (geralmente em voluntários saudáveis) foi imposta inicialmente somente para medicamentos de uso oral não bioisentos. Após quase 25 anos da publicação da lei dos genéricos, apenas em 2022, por meio da RDC nº 742, de 10 de agosto, tornou-se obrigatória a realização de ensaios de BE (ensaio de vasoconstrição - EVC) para a avaliação comparativa de medicamentos tópicos dermatológicos da classe dos corticoides⁶. Trata-se, portanto, de um avanço na garantia dos aspectos de segurança e eficácia clínica desta classe de medicamento, bastante utilizado pela população brasileira, para tratamento de uma ampla variedade de morbidades da pele.

No contexto internacional, formulações líquidas são isentas da realização de estudos clínicos para avaliação de BE. No entanto, para aprovação do produto genérico tópico semissólido, são exigidos estudos de equivalência terapêutica por parte de autoridades reguladoras de diversos países, incluindo os Estados Unidos, Japão, África do Sul, e países da Europa, entre outros. Para tanto, os estudos clínicos são obrigatórios, exceto para os corticosteroides dermatológicos, caso em que pode ser utilizado o ensaio farmacodinâmico ou EVC⁷. Apesar do contexto regulamentar e científico, cujo método “padrão ouro” para avaliação de BE de produtos genéricos tópicos consiste na realização de

estudos clínicos, estes apresentam várias desvantagens, já que a permeação *in vivo* é afetada por fatores como o estado da doença e o tipo de pele^{8,9,10}. Dito isto, métodos alternativos substitutivos (dermatofarmacocinética, microdiálise cutânea, estudos de liberação e permeação *in vitro*, espectroscopia no infravermelho próximo) continuam sendo discutidos pela comunidade científica americana e europeia^{7,11,12,13,14,15}. No intuito de minimizar os custos gerados pelos estudos clínicos, bem como para definir um conceito ampliado de equivalência farmacêutica, investigações iniciadas pela *United States - Food and Drug Administration* (US-FDA) levaram a avanços na abordagem de BE baseada na similaridade qualitativa (Q1) e similaridade quantitativa (Q2) de excipientes, bem como similaridade físico-química/microestrutural (Q3). No entanto, dependendo da complexidade da formulação, *in vitro permeation testing* (IVPT) ou outro teste de desempenho biorrelevante podem ser necessários⁶. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi ressaltar a importância, no contexto nacional, do ensaio de vasoconstrição como um teste que assegura a qualidade dos corticoides genéricos tópicos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática cuja coleta de dados foi realizada por levantamento bibliográfico nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Elsevier. Nestas buscas, foram utilizados os seguintes descritores em língua portuguesa e em inglesa: “ensaio de branqueamento”, “ensaio de vasoconstrição”, “corticoides”, “corticoides tópicos”, “teste de branqueamento”, “bioequivalência”, “medicamentos de uso tópico” e “equivalência farmacêutica”.

Como critério de inclusão, foram selecionados como estudos relevantes ao objetivo da pesquisa: artigos originais e de revisão publicados em revistas nacionais e internacionais, livros, instruções normativas e portarias de órgãos científicos oficiais. A busca de dados compreendeu o período de 1999 a 2023. Foram excluídos os trabalhos em duplicata e aqueles que se referissem a corticoides de uso sistêmico.

Histórico da avaliação de medicamentos tópicos genéricos no Brasil

No Brasil, todos os medicamentos de aplicação tópica e ação local eram considerados bioisentos da realização de testes de BE.



Isso significava que, enquanto a maioria das agências reguladoras internacionais, em princípio, exigiam a avaliação da equivalência terapêutica (ensaio *in vitro* e em *in vivo*) para os genéricos tópicos, a Anvisa exigia apenas a execução de testes de equivalência farmacêutica, conforme a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010¹⁷. Ou seja, se baseava somente em testes físico-químicos microbiológicos¹⁸. De acordo com Soares et al.¹⁹, a flexibilização das exigências regulatórias no âmbito nacional vem proporcionando um maior número de registros de medicamentos tópicos dermatológicos genéricos e similares no Brasil, em relação aos outros mercados. Adicionalmente, a RDC nº 73, de 7 de abril de 2016²⁰ (alterações pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com droga sintética e semissintética) exigia testes comparativos de desempenho *in vitro* (IVRT e/ou IVPT) apenas entre a formulação atualmente aprovada e a proposta, e calculada de acordo com o Capítulo Geral da Farmacopeia Americana²¹. Entretanto, estes candidatos a produtos genéricos e similares não haviam sido comparados com o produto de referência usando testes de desempenho no momento do seu registro.

Nos últimos anos, a Anvisa, junto a pesquisadores brasileiros, realizou encontros e discussões sobre avaliação, bem como sobre a condução de estudos de BE para produtos tópicos, como já descrito por Leal et al.²², versando sobre o cenário brasileiro e estudos para demonstração de BE²². Neste caminho, o EVC é o primeiro teste de BE *in vivo* implementado no Brasil para a avaliação de produtos tópicos semissólidos dermatológicos, especificamente para os corticoides, conforme RDC nº 742/2022⁶. Este guia seguiu o protocolo de vasoconstrição, conforme descrito no Guia *Topical dermatologic corticosteroids: In vivo bioequivalence*, do FDA²³. Após esta publicação, todas as formulações semissólidas para aplicação tópica contendo corticoides deveriam comprovar a BE por meio dos estudos farmacodinâmicos, e as formulações já registradas deveriam ser adequadas com a comprovação da BE por meio desses estudos, de acordo com o fármaco, considerando um calendário com datas limite específicas, conforme o cronograma publicado primeiramente na consulta pública (CP) nº 760, de 27 de dezembro de 2019 e depois republicado com prazo maior na RDC nº 742/2022. Apesar do tempo considerável entre a CP nº 760/2019²⁴, e a publicação da RDC²⁴, e a publicação da RDC nº 742/2022⁶, que traz a obrigatoriedade desta metodologia para comprovação da BE dos medicamentos tópicos registrados no Brasil, sua implementação ainda é um grande desafio, considerando que a maioria dos centros brasileiros ainda não possuem *expertise* para sua condução.

Corticoides tópicos

Um corticoide tópico é qualquer derivado sintético de esteroides que exiba a mesma função que o hormônio corticosteroide natural, formulado para ação tópica²⁵. O primeiro corticoide tópico foi a hidrocortisona, isolado em 1948 por Kendall et al., cuja eficácia foi comprovada em 1952 por Sulzberger e Witten para o tratamento de dermatoses²⁶. Desde então, os corticoides tópicos se tornaram a base para o tratamento de muitas doenças inflamatórias da pele, devido a sua capacidade de reduzir a

inflamação. Dentre as doenças dérmicas que podem ser tratadas com corticoides tópicos estão: psoríase, eczema, lúpus eritematoso discoide, líquen escleroso, líquen plano, vitiligo, dermatite crônica, queloides e acne^{25,27,28}. O efeito anti-inflamatório dos corticoides tópicos está atribuído principalmente a sua capacidade de induzir a síntese de lipocortina I, que regula a atividade da fosfolipase A2, e esta atua na produção de leucotrienos e prostaglandinas, mediadores da inflamação^{25,29}. A importância da classificação da potência do corticoide reside no direcionamento de sua indicação terapêutica. Via de regra, corticoides mais potentes são indicados para tratamento em áreas cuja absorção é reduzida, como palmas das mãos e solas dos pés, ou em disorders menos responsivos aos corticoides tópicos, como psoríase e líquen estriado. Já os corticoides menos potentes representam a melhor escolha para tratamentos em crianças, para áreas do corpo como rosto e virilhas, ou para doenças leves e generalizadas como dermatite atópica e seborreica^{26,28,30}. No Brasil, uma das classificações seguidas pelos profissionais de saúde é a descrita pelo Ministério da Saúde (Quadro).

Nos últimos anos, a classificação da potência dos corticoides tem sido bastante discutida. Esta classificação é feita, principalmente, com base em dados clínicos, mas em alguns casos o EVC também foi utilizado^{32,33}. No entanto, segundo Zvidzayi et al.³², esta avaliação deve ser guiada pela análise do Emax e não do ED50 como é feito no estudo de BE. No mais, apesar de os corticoides possuírem potências inerentes às suas características físico-químicas, essa potência pode ser aumentada ou diminuída segundo o tipo de forma farmacêutica e os excipientes/veículos^{32,33}.

Requisitos de equivalência farmacêutica para bioequivalência de produtos semissólidos

Os medicamentos podem ser administrados topicamente a partir de formas farmacêuticas novas ou convencionais, como cremes, géis e pomadas. No entanto, seus excipientes e processo de fabricação são atributos críticos de qualidade que podem influenciar significativamente, individual e coletivamente, na liberação do fármaco e, conseqüentemente, no efeito terapêutico do medicamento. Isto significa dizer que um medicamento genérico deve ter o mesmo efeito terapêutico do medicamento de referência, em princípio, devem ser a cópia um do outro. Para tanto, a engenharia reversa tem sido usada com esta finalidade. Essa estratégia garante a similaridade Q1, Q2 e Q3⁷, como já ressaltado na introdução. Finalmente, cabe lembrar o descrito nos Arts. 5º e 6º da RDC nº 742/2022⁶, cuja parte deste conteúdo foi transcrita a seguir:

Art. 5º Previamente ao início do estudo de BD/BE, os medicamentos teste e comparador devem ser analisados conforme dispõe a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, ou outro que venha a lhe suceder.

§ 1º A diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e comparador, quando estes forem de uma mesma concentração, não deve ser superior a 5,00% (cinco por cento).

Quadro. Classificação dos corticoides tópicos de acordo com sua potência pelo Ministério da Saúde³¹.

Classe	Fármaco	Forma Farmacêutica
Grupo I - Superpotentes	Propionato de clobetasol 0,05%	Creme e pomada
Grupo II - Potentes	Dipropionato de betametasona 0,05%	Pomada
	Valerato de betametasona 0,10%	Pomada
	Halcinonida 0,10%	Pomada
	Valerato de diflucortolona 0,10%	Creme e pomada
Grupo III - Potentes	Dipropionato de betametasona 0,05%	Creme
	Valerato de betametasona 0,10%	Creme
	Halcinonida 0,10%	Creme
	Acetonido de triamcinolona	Pomada
Grupo IV - Potência média	Furoato de mometasona 0,10%	Pomada
	Acetonido de fluocinolona	Pomada
	Desonida 0,50%	Pomada
	Acetonido de triamcinolona	Creme
Grupo V - Potência média	Furoato de mometasona 0,10%	Creme
	Acetonido de fluocinolona	Creme
	Desonida 0,50%	Creme
Grupo VI - Potência leve	Furoato de mometasona 0,10%	Creme
	Fluorandrenolide	Creme ou pomada
	Hidrocortisona	Pomada
Grupo VII - Potência leve	Hidrocortisona	Creme
	Dexametasona	-
	Prednisolona	-

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

§ 2º Quando o estudo de equivalência farmacêutica não for aplicável, devem ser apresentados laudos de controle de qualidade de cada um dos medicamentos empregados no estudo.

Art. 6º Para medicamentos classificados como genéricos ou similares, o estudo de BD/BE deve ser realizado com o mesmo lote utilizado no estudo de equivalência farmacêutica.

Ensaio de vasoconstrição (EVC)

O EVC é um ensaio que possibilita a comparação da BD de produtos tópicos dermatológicos contendo corticoides, servindo como um indicativo de eficácia, e consiste na observação do grau de branqueamento da pele após a aplicação tópica destes medicamentos. Ele foi inicialmente proposto por McKenzie e Stoughton em 1962 e empregava a avaliação visual (por observadores treinados) do branqueamento produzido³⁴. De acordo com a literatura científica, até o ano de 1962, nos Estados Unidos não era obrigatória a realização de testes de BE (teste *in vivo*) para a aprovação e a comercialização das formulações genéricas de corticoides tópicos. Quando muitas destas formulações genéricas foram submetidas ao EVC, foi observado que elas não eram bioequivalentes à formulação de referência^{35,36,37}. Diante disto, visando eliminar a subjetividade desta avaliação e somado ao avanço da tecnologia, o FDA publicou um guia em 1995²³, exigindo que a BE fosse comprovada por meio da avaliação do branqueamento, utilizando

o cromômetro Minolta®^{23,38}. Este equipamento avalia a coloração da pele por meio da emissão de uma luz branca, de uma fonte de xenônio, incidente na superfície a ser avaliada, quantificando a luz refletida em três índices de cores, de diferentes comprimentos de onda. O sinal é então convertido em três coordenadas, sendo L* (luminosidade), a* (quantidade de verde ou vermelho) e b* (quantidade de amarelo ou azul). Esses três valores definem um ponto único em um mapa de cores tridimensional, registrando a cor de acordo com a recomendação da *Commission Internationale de l'Eclairage* (CIE)³⁹. A análise dos dados é realizada utilizando uma escala a que mostra maior sensibilidade ao longo da progressão da resposta de branqueamento^{23,32}.

Como dito anteriormente, no Brasil, a exigência da realização dos ensaios de vasoconstrição para comprovação da BE de corticoides tópicos dermatológicos foi introduzida em 2022 com a publicação da RDC nº 742/2022⁶. De acordo com a metodologia proposta, devem ser realizados dois estudos: um piloto (utilizando apenas o produto referência), utilizado para determinar a duração da dose (tempo de permanência do medicamento em contato com a pele), e um principal (estudo comparativo teste x referência)^{6,23}.

Estudo-piloto

O estudo-piloto deve ser do tipo monocêntrico, randomizado, aberto, prospectivo, um tratamento, um período, utilizando



apenas o medicamento referência e deve ser conduzido com, no mínimo, 24 indivíduos saudáveis, respeitando os critérios de inclusão e exclusão. Para serem incluídos, os participantes não devem apresentar condições clínicas como psoríase, dermatite atópica ou outras condições de pele, quantidade significativa de pelos ou diferença na cor da pele entre os dois antebraços, dentre outros critérios²³. Além disto, antes do início do estudo, os participantes devem ser avaliados quanto a sua capacidade de produzir uma adequada vasoconstrição^{6,23}. Devem ser testados, no estudo-piloto, diferentes tempos de exposição ao medicamento, os quais deverão ser distribuídos de forma aleatória nos dois antebraços dos participantes. Para isto, devem ser delimitados na pele seis sítios de 1,5 cm de diâmetro em cada antebraço. Dessa forma, em cada antebraço serão aplicados quatro tempos de exposição distintos, e os outros dois sítios devem servir como controle negativo, ou branco (sem aplicação de formulação)^{6,23}. Segundo a legislação brasileira, o método de aplicação deve ser escalonado com remoção sincronizada, sendo o medicamento aplicado em momentos diferentes (em cada um dos sítios) e removido ao mesmo tempo (Figura 1)⁶. Os sítios devem possuir uma distância de 2,5 cm centro a centro entre eles, e no mínimo 3 cm de distância entre o pulso e o cotovelo (Figura 2a)⁶. Os tempos de exposição ao medicamento sugeridos pelo FDA²³ são: 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0 e 6,0 h, e devem ser determinados de acordo com a potência do medicamento a ser testado.

O branqueamento deve ser avaliado utilizando um cromômetro ou espectrofotômetro, e as leituras devem ser realizadas 0,5 h antes da aplicação da formulação (linha de base) e em diferentes tempos após a remoção da formulação, em quadruplicata. Os sítios não tratados (brancos) também devem ser avaliados da mesma forma, considerando o tempo antes da aplicação, e todos os demais tempos de análise⁶.

Após as suas obtenções, por meio das leituras de branqueamento, os dados devem ser corrigidos, considerando a linha de base (leitura 0,5 h antes da aplicação do produto) e dos locais não tratados (sítio branco). A Figura 3, que contém dados de leitura corrigidos, exemplifica o comportamento do branqueamento causado por um medicamento após diferentes tempos de exposição (dados não publicados). A área sob a curva do efeito (ASCE0-t) deve ser calculada utilizando a regra dos trapézoides, para cada sítio de aplicação. A partir disto, a curva dose resposta deve ser construída considerando todos os pontos, de todos os

indivíduos, de forma simultânea. A análise estatística deve ser realizada utilizando todas as observações de todos os participantes de pesquisa, ao mesmo tempo. Os valores de ED50 e Emax podem ser encontrados por dois métodos distintos. Um deles, o modelo de efeito misto não linear, leva em consideração a variabilidade entre e intra indivíduos e requer um *software* adequado. O outro método aceitável para a determinação dos parâmetros é o ajuste de um modelo não linear baseado no método dos quadrados mínimos, utilizando as observações individuais de todos os indivíduos. O ED50 corresponde a duração da dose necessária para atingir 50% de Emax, D1 e D2 correspondem a metade do ED50 e duas vezes o ED50, respectivamente. Estes dados serão utilizados na condução do estudo principal^{6,23}.

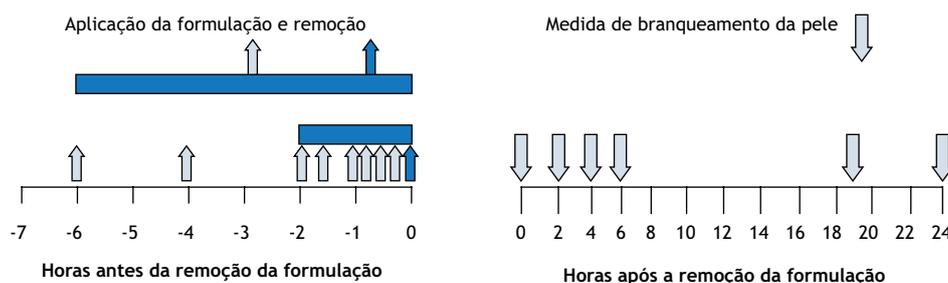
Estudo comparativo

O estudo comparativo deve ser conduzido utilizando os mesmos critérios de inclusão e exclusão do estudo-piloto. Este deve ser do tipo replicado e deve ser conduzido com 40-60 indivíduos detectores, utilizando o tempo de exposição determinado pelo ED50 no estudo piloto^{6,23}. A aplicação dos medicamentos deve ser feita de forma randomizada, incluindo os seguintes sítios, que devem ser dispostos de maneira complementar (Figura 2c):

- Teste (T): produto teste no tempo de exposição correspondente a ED50 (dois sítios por braço);
- Comparador (C): produto comparador no tempo de exposição correspondente a ED50 (dois sítios por braço);
- D1: produto comparador no tempo de exposição referente a D1 (um sítio por braço);
- D2: produto comparador no tempo de exposição referente a D2 (um sítio por braço);
- Branco (dois sítios por braço)⁶.

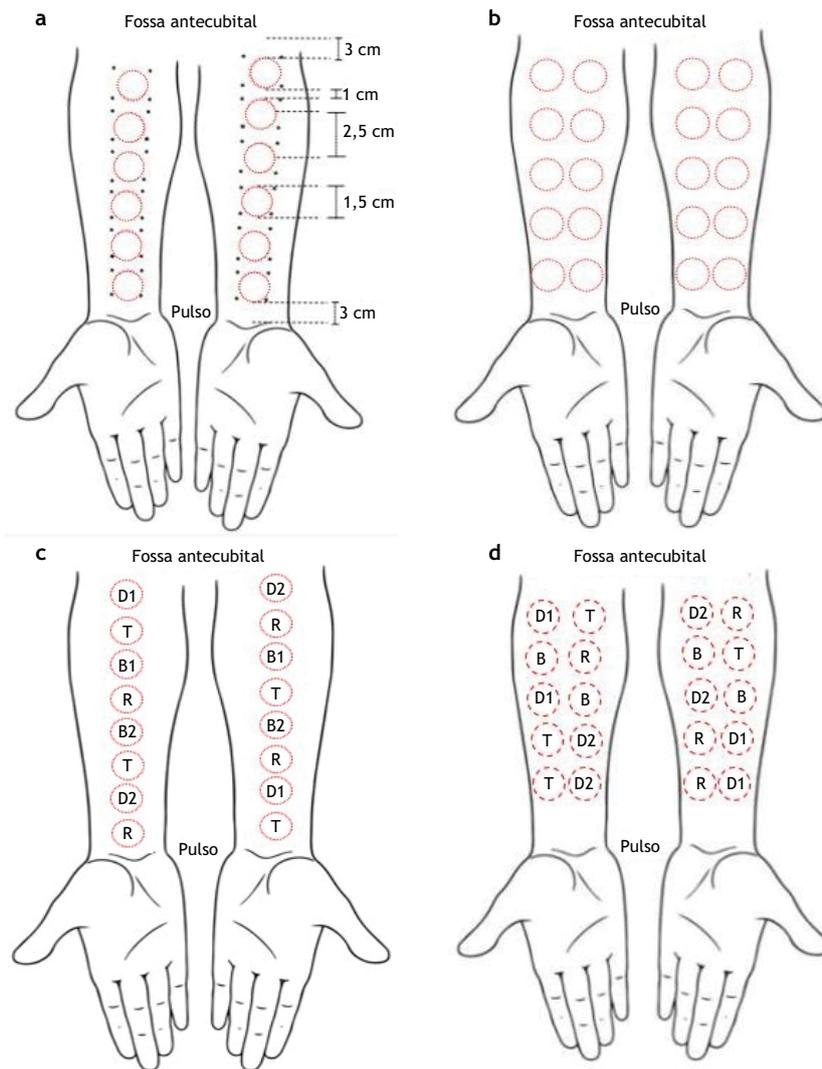
Assim como no estudo-piloto, a reação de vasoconstrição deve ser avaliada nos mesmos tempos e os dados ajustados da mesma forma.

Neste estudo, compara-se a resposta *in vivo* do produto teste com o referência, usando ferramentas estatísticas apropriadas para avaliar se a BE foi ou não alcançada. A Área sob a curva (ASC) para



Fonte: Wiedersberg et al.⁴⁰.

Figura 1. Representação esquemática da aplicação sequenciada com remoção sincronizada.

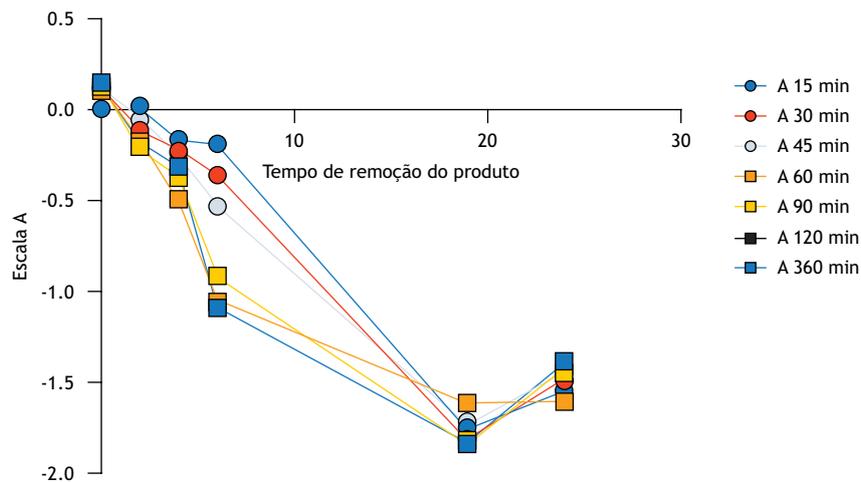


Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Figura 2. Diagrama esquemático mostrando os sítios de aplicação das formulações demarcadas na região ventral de cada antebraço segundo (a) FDA, 1995²³ e (b) FDA draft, 2022⁴³, e (c) FDA, 1995²³ aplicação randomizada e complementar (d) FDA, 2022⁴³ D1 e D2 em duplicata.

D1 (ASC1) e D2 (ASC2) são calculadas para cada participante, e os que apresentarem uma relação ASC D2/ASC D1 superior a 1,25 são considerados “detectores”. Os dados desses participantes de pesquisa detectores são usados para avaliação da BE. Com base neste modelo, o medicamento genérico e referência proposto deve atender aos critérios de aceitação de BE, apresentando um intervalo de 90% confiança (IC) com limites entre 80,00% e 125,00% para a resposta farmacodinâmica observada. A análise estatística deve ser realizada pelo método de Locke, que fornece um IC exato a partir de dados não transformados^{6,23}. Embora o EVC seja um teste aprovado pelo FDA desde 1995²³, algumas publicações científicas relatam problemas com o método, entre elas a correção da linha de base e branco (uma fonte de propagação de erros); o uso de diferentes métodos computacionais para cálculo de ASC (pode levar a uma apreciável variância da ASC calculada); a leitura imprecisa (pressão/ângulo do equipamento na pele); a presença de pelos nos braços dos participantes; a variação

circadiana na coloração intrínseca da pele/variação pulso e fossa antecubital e a fadiga do operador^{41,42}. Com o passar dos anos, o FDA adotou mudanças importantes na metodologia do estudo farmacodinâmico, por meio da publicação do “*Topical Dermatologic Corticosteroids: In Vivo Bioequivalence Guidance for Industry - Draft Guidance*”, em outubro de 2022⁴³. O guia, assim como o de 1995, traz diretrizes na condução dos estudos piloto e principal, porém com recomendações revisadas desde a sua última publicação. Dentre as novas recomendações, foi incluída a exigência da qualificação dos equipamentos e dos operadores, um teste com o objetivo de demonstrar a robustez das medidas dos diferentes operadores e instrumentos a serem utilizados no estudo⁴³. No estudo-piloto, os tempos de exposição ao medicamento sugeridos se mantiveram, no entanto, devem ser realizados, agora, em duplicata. Isto significa que os oito tempos devem estar distribuídos de forma randomizada juntamente com o controle negativo em cada um dos antebraços (Figura 2b). No novo guia, os tempos de leituras de



Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

Figura 3. Perfil dose-resposta de formulação referência (propionato de clobetasol).

branqueamento sugeridos são 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 20 e 24 h após a remoção do produto, mas estes podem variar a depender do medicamento-teste⁴³. Já no estudo comparativo, a quantidade de sítios por antebraço também aumentou, passando de oito sítios demarcados em cada antebraço para 10, e as doses D1 e D2, antes aplicadas em apenas um sítio, passaram a ter que ser aplicadas em duplicata por antebraço (Figura 2d)⁴³. Ainda, no guia atual, o modelo de análise estatística está predeterminado. Os dados devem ser ajustados utilizando todas as observações de todos os indivíduos simultaneamente, utilizando um modelo não linear de efeito misto⁴³.

Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos

Os testes de BE são realizados por centros certificados pela Anvisa. Por definição oficial, os Centros de Biodisponibilidade/Bioequivalência de Medicamentos são:

instituições de pesquisa, públicas e privadas, que realizem no mínimo uma das etapas: Clínica, Analítica ou Estatística de um estudo de BD/BE de medicamentos, responsabilizando-se técnica e juridicamente pela veracidade dos dados e informações constantes de todo o processo, nos termos da Resolução vigente.

O *checklist* de inspeção dos centros é estabelecido pela Instrução Normativa (IN) nº 123, de 24 de março de 2022⁴⁴. Após inspeção, caso o centro cumpra todos os requisitos obrigatórios, é emitido um

certificado com validade de dois anos. Além de publicação da certificação no Diário Oficial do Brasil (DOU), todos os centros certificados são listados no site da Anvisa (www.anvisa.gov.br). Atualmente existem 52 centros certificados no país, sendo um total de 42 internacionais (27 deles na Índia), e 12 centros brasileiros, sendo apenas um público - Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos da Universidade Federal de Pernambuco (NUDFAC/UFPE)⁴⁵.

CONCLUSÕES

Como no Brasil não era obrigatória a realização de estudo clínico para a aprovação do medicamento genérico/similar de uso tópico, e considerando a fragilidade dos testes que compõem a equivalência farmacêutica, a implementação do EVC para a avaliação das formulações semissólidas contendo corticoides tópicos dermatológicos deve ser considerada como uma garantia significativa na segurança e qualidade desta classe de medicamentos para a população. Sendo assim, por se tratar de uma nova metodologia no país, é necessário o ganho de habilidade na condução da técnica, o que demandará estudos e prática por parte dos Centros de Bioequivalência. Assim, este artigo reúne as legislações mais importantes acerca do EVC e suas mudanças ao longo do tempo, por parte do FDA. Além disso, aborda as diretrizes inéditas por parte da Anvisa, trazendo consigo o estado da arte da implementação do ensaio, que será de grande importância na determinação da BE de corticoides tópicos.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos e Biossimilares. Genéricos. PróGenericos. 2023[acesso 10 set 2023]. Disponível em: <https://progenericos.org.br/genericos/>
2. Brasil. Lei Nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial União. 11 fev 1999.
3. Brasil. Decreto No 3.181, de 23 de setembro de 1999. Regulamenta a lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial União. 24 set 1999.



4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 91, de 9 de agosto de 1999. Aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial União. 3 mar 2007.
5. Brasil. Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial União. 27 jan 1999.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução 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 União. 10 ago 2022.
7. Mehta M, Schug B, Blume HH, Beuerle G, Jiang W, Koenig J et al. The global bioequivalence harmonisation initiative (GBHI): report of the fifth international EUFAPS/AAPS conference. *Eur J Pharm Sci.* 2023;190:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106566>
8. Boix-Montanes A. Relevance of equivalence assessment of topical products based on the dermatopharmacokinetics approach. *Eur J Pharm Sci.* 2011;42(3):173-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.11.003>
9. Chang RK, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic development of topical dermatologic products: formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. *AAPS J.* 2013;15(1):41-52. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9411-0>
10. Harris R. Demonstrating therapeutic equivalence for generic topical products. *Pharm Technol.* 2015;39(11):1-4.
11. Miranda M, Sousa JJ, Veiga F, Cardoso C, Vitorino C. Bioequivalence of topical generic products part 1: where are we now? *Eur J Pharm Sci.* 2018;123:260-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.050>
12. Miranda M, Sousa JJ, Veiga F, Cardoso C, Vitorino C. Bioequivalence of topical generic products part 2: paving the way to a tailored regulatory system. *Eur J Pharm Sci.* 2018;122:264-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.011>
13. Araujo TP, Fittipaldi IM, Bedor DCG, Duarte ML, Cordery SF, Guy RH et al. Topical bio(in) equivalence of metronidazole formulations in vivo. *Int J Pharm.* 2018;541(1-2):167-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.032>
14. Chagas SCC, Pimenta CAP, Kishishita J, Barbosa ICF, Bedor DCG, Aquino KAS et al. Mupirocin ointments: In vitro x In vivo bioequivalence evaluation. *Braz J Pharm Sci.* 2022;58:1-10. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e19426>
15. Leal LB, Cordery SF, Delgado-Charro MB, Bunge AL, Guy RH. Bioequivalence methodologies for topical drug products: in vitro and ex vivo studies with a corticosteroid and an anti-fungal drug. *Pharm Res.* 2017;34(4):730-7. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2099-1>
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial União. 4 ago 2011.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial União. 12 ago 2010.
18. Cavalcanti IMFSD, Chagas SC, Sousa GD, Barbosa ICF, Santana DP, Leal LB. Topical bioequivalence: evaluation of hydrocortisone acetate, betamethasone valerate and mupirocin marketed brazilian products. *Lat Am J Pharm.* 2019;38(6):1122-9.
19. Soares KCC, Moraes MV, Gelfuso GM, Gratieri T. Bioequivalência de medicamentos tópicos dermatológicos: o cenário brasileiro e os desafios para a vigilância sanitária. *Cienc Saúde Colet.* 2015;20(11):3599-608. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152011.01082015>
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 73, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Diário Oficial União. 11 abr 2016.
21. United States Pharmacopeia - USP. <1724> semisolid drug products: performance tests. 42nd ed. Rockville: United States Pharmacopeia; 2023.
22. Leal LB, Araujo TP, Chagas SCC, Andrade ARB, Bedor DCG, Santana DP. Registro de medicamentos genéricos tópicos dermatológicos: cenário brasileiro e estudos para demonstração de bioequivalência. *Vigil Sanit Debate.* 2017;5(2):3-12. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.00814>
23. US Food and Drug Administration - USFDA. Guidance for industry: topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence. Rockville: US Food and drug administration; 2023[acesso 20 set 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/topical-dermatologic-corticosteroids-in-vivo-bioequivalence20Information/Guidances/ucm070234.pdf>
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consulta pública Nº 760 de 27 de dezembro de 2019. Proposta de resolução da diretoria colegiada - RDC, que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE). Diário Oficial União. 29 dez 2019.
25. Sudhapriyadharshini G. Topical glucocorticoids: a review. *J Pharm Sci Res.* 2014;6(6):244-6.
26. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Derm Vener Lepr.* 2016; 82(4):371-8. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.178903>
27. Spada F, Barnes TM, Greive KA. Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. *Australas J Dermatol.* 2018;59(3):e168-74. <https://doi.org/10.1111/ajd.12762>



28. Devaraj NK, Rashid AA, Manap AHA, Nasir S. Topical corticosteroids in clinical practice. *Med J Malaysia*. 2019;74(2):187-9.
29. Tincopa-Wong, OW. Corticoides tópicos actualización y uso racional. *Dermatol Peru*. 2016;26(4):194-223.
30. Stacey SK, McEleney M. Topical corticosteroids: choice and application. *Am Fam Physician*. 2021;103(6):337-43.
31. Ministério da Saúde (BR). Dermatologia na atenção básica de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2002[acesso 21 set 2023]. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guiafinal9.pdf>
32. Zvidzayi M, Rath S, Bon C, Abboo S, Kanfer I. A novel approach to assess the potency of topical corticosteroids. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1-11. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091456>
33. Rath S, Zvidzayi M, Bon C, Kanfer I. Application of Emax model to assess the potency of topical corticosteroid products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;131(3):165-173. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13759>
34. McKenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol*. 1962;86(5):608-10. <https://doi.org/10.1001/archderm.1962.01590110044005>
35. Stoughton RB. Are generic formulations equivalent to trade name topical glucocorticoids? *Arch Dermatol*. 1987;123(10):1312-4.
36. Jackson DB, Thompson C, McCormack JR, Guin JD. Bioequivalence (bioavailability) of generic topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(5pt1):791-6. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(89\)70091-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(89)70091-8)
37. Olsen EA. A double-blind controlled comparison of generic and trade-name topical steroids using the vasoconstriction assay. *Arch Dermatol*. 1991;127(2):197-201.
38. Humbert P, Guichard A. The topical corticosteroid classification called into question: towards a new approach. *Exp Dermatol*. 2015;24(5):393-5. <https://doi.org/10.1111/exd.12677>
39. Kanfer I. Methods for the assessment of bioequivalence of topical dosage forms: correlations, optimization strategies, and innovative approaches. In: Shah VP, Maibach HI, Jenner J, editors. *Topical drug bioavailability, bioequivalence, and penetration*. New York: Springer; 2015. p. 113-51.
40. Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Dermatopharmacokinetics of betamethasone 17-valerate: influence of formulation viscosity and skin surface cleaning procedure. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;71(2):362-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.10.001>
41. Smith EW, Haigh JM, Walker RB. Analysis of chromameter results obtained from corticosteroid-induced skin blanching I: manipulation of data. *Pharm Res*. 1998;15(2):280-5. <https://doi.org/10.1023/a:1011926920834>
42. Smith, EW, Haigh JM, Surber C. Quantification of corticosteroid-induced skin vasoconstriction: visual ranking, chromameter measurement or digital imaging analysis. *Dermatology*. 2002;205(1): 10, 2002.
43. US Food and Drug Administration - USFDA. Guidance for industry: topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence. Rockville: Food and drug administration; 2022[acesso 15 set 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/topical-dermatologic-corticosteroids-in-vivo-bioequivalence-0>
44. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa N° 123, de 24 de março de 2022. Aprova o roteiro de inspeção em centros de biodisponibilidade/bioequivalência de medicamentos. *Diário Oficial União*. 25 mar 2022.
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Centros nacionais certificados. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2023[acesso 15 set 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/bioequivalencia/bioequivalencia-e-biodisponibilidade/centros-nacionais-certificados/pernambuco/universidade-federal-de-pernambuco-nucleo-de-desenvolvimento-farmaceutico-e-cosmetico-nudfac>

Contribuição dos Autores

Leal LB, Santana DP - Concepção, planejamento (desenho do estudo), e redação do trabalho. Barbosa ICF - Aquisição, análise dos dados e redação do trabalho. Ferraz C - Análise e interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.