

Abordagens científicas e regulatórias para a demonstração da bioequivalência de corticosteroides tópicos no cenário brasileiro e internacional

Scientific and regulatory approaches to demonstrating the bioequivalence of topical corticosteroids in the Brazilian and international contexts

Yohana Souza Silva¹; Magdalena Silva Farias Leal Cipriano¹; Laís Matias da Silva¹; Isadore Kanfer²; Leila Bastos Leal¹

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brasil.

²University of Toronto, Toronto, Canadá.

***Autor correspondente:** Yohana Souza Silva (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2211-2882>)

E-mail: yohana.souza@ufpe.br

Data de Submissão: 30/05/2026; Data do Aceite: 22/09/2026.

Citar: SILVA, Y.S.; CIPRIANO, M.S.F.L.; SILVA, L.M.; KANFER, I.; LEAL, L.B. Bioequivalência de corticosteroides tópicos: estratégias científicas e regulatórias no cenário brasileiro e internacional. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 8, e353, 2026.

RESUMO

A demonstração da bioequivalência de corticosteroides tópicos apresenta desafios relacionados às características da pele e das formulações, justificando a avaliação das diferentes estratégias científicas e regulatórias empregadas nesses medicamentos. Mapear e sintetizar evidências sobre métodos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* utilizados na avaliação e no auxílio à demonstração da bioequivalência de corticosteroides tópicos e analisar as estratégias regulatórias adotadas nacional e internacionalmente. Revisão de escopo conduzida conforme o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*. Foram pesquisadas publicações de 2016 a 2026 nas bases PubMed, SciELO, Scopus e LILACS, além de documentos oficiais de agências regulatórias. A seleção e a extração foram realizadas por dois revisores independentes. Foram analisados métodos empregados, parâmetros, desfechos e requisitos regulatórios. A busca identificou 575 registros e 10 documentos regulatórios, sendo incluídos 10 estudos experimentais e 10 documentos. Os estudos evidenciaram variabilidade interindividual, influência da formulação e diferentes abordagens *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*. As agências regulatórias contemplam o ensaio de vasoconstrição, mas diferem na estrutura das estratégias e nos requisitos para demonstração da equivalência. O ensaio de vasoconstrição permanece como estratégia regulatória para corticosteroides tópicos, enquanto métodos complementares fornecem diferentes evidências sobre o desempenho das formulações. Os achados apontam para a integração de estratégias metodológicas na avaliação da bioequivalência desses produtos.

Palavras-chave: Corticosteroides; Administração tópica; Equivalência Terapêutica; Ensaio vasoconstritor.

ABSTRACT

Demonstrating the bioequivalence of topical corticosteroids presents challenges related to skin and formulation characteristics, warranting an evaluation of the various scientific and regulatory strategies employed for these medicines. To map and synthesize evidence regarding *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* methods used to assess and support the demonstration of bioequivalence for topical corticosteroids, and to analyze the regulatory strategies adopted both nationally and internationally. A scoping review was conducted in accordance with the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*. Publications from 2016 to 2026 were searched in the PubMed, SciELO, Scopus, and LILACS databases, alongside official documents from regulatory agencies. Selection and data extraction were performed by two independent reviewers. The

analysis covered employed methods, parameters, outcomes, and regulatory requirements. The search identified 575 records and 10 regulatory documents; 10 experimental studies and the 10 documents were included. The studies highlighted inter-individual variability, the influence of the formulation, and diverse *in vivo*, *ex vivo*, and *in vitro* approaches. Regulatory agencies include the vasoconstriction assay but differ in their strategic frameworks and requirements for demonstrating equivalence. The vasoconstriction assay remains a regulatory strategy for topical corticosteroids, while complementary methods provide distinct evidence regarding formulation performance. The findings point toward the integration of methodological strategies in the bioequivalence assessment of these products.

Keywords: Corticosteroid; Administration, topical; Therapeutic equivalency; Vasoconstrictor assay.

INTRODUÇÃO

Medicamentos genéricos desempenham um importante papel na saúde pública, contribuindo para a ampliação do acesso aos tratamentos e para a redução de custos. Nesse contexto, a intercambialidade com os respectivos medicamentos de referência depende da demonstração de equivalência segundo critérios científicos e regulatórios. No Brasil, desde a implantação do Programa Nacional de Medicamentos Genéricos, em 1999, esse setor tem exercido um papel estratégico na promoção do acesso à saúde (Brasil, 1999; Marim; Teixeira; Borge, 2025).

Os estudos de bioequivalência (BE) buscam demonstrar que dois medicamentos apresentam desempenho comparável em relação à disponibilidade do fármaco, considerando as características específicas da via de administração e do local de ação (Lourenço et al., 2024; Lu et al., 2016; Miranda et al., 2018). Para medicamentos de ação sistêmica, essa avaliação pode ser realizada por parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da concentração plasmática.

Entretanto, produtos dermatológicos de ação local apresentam desafios específicos, uma vez que a disponibilidade sistêmica do fármaco pode não refletir adequadamente sua disponibilidade no local de ação (Garcia-Arieta et al., 2023; Ozdin et al., 2018). Nesses medicamentos, o fármaco atua diretamente nas camadas da pele e a absorção sistêmica é frequentemente limitada. Além disso, em formulações semissólidas, o processo de fabricação pode alterar

a microestrutura da formulação, o que afeta a permeação do fármaco *in vivo* (Garcia-Arieta et al., 2023; Lu et al., 2016; Miranda et al., 2018).

Dentre esses medicamentos dermatológicos de ação local, os corticosteroides tópicos são utilizados no tratamento de diferentes dermatoses em razão de suas propriedades anti-inflamatórias, vasoconstritoras e imunossupressoras (Mehta et al., 2016; Mukhopadhyay; Kwatra, 2017). Entre as abordagens farmacodinâmicas, destaca-se o ensaio de vasoconstrição (VCA), também denominado ensaio de branqueamento da pele, que utiliza a resposta vasoconstritora induzida por corticosteroide como medida indireta de sua atividade farmacológica (Kanfer; Maibach, 2021; Lourenço et al., 2024). Outras abordagens descritas incluem o *tape stripping in vivo*, uma técnica de dermatofarmacocinética (DPK, do inglês *dermatopharmacokinetic*), o teste de liberação *in vitro* (IVRT, do inglês *In Vitro Release Test*) e o teste de permeação *in vitro* (IVPT, do inglês *In Vitro Permeation Test*) (EMA, 2024; Miranda et al., 2018).

A diversidade de métodos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, associada às diferentes abordagens regulatórias, evidencia a importância de mapear e sintetizar as evidências disponíveis sobre essas estratégias. Essa análise permite reunir os métodos utilizados e compreender sua inserção nos diferentes contextos regulatórios. Nesse cenário, o objetivo desta revisão é reunir evidências científicas e estratégias regulatórias adotadas para avaliação e auxílio à demonstração da

BE de corticosteroides tópicos nos cenários brasileiro e internacional.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de escopo da literatura, conduzida conforme as recomendações metodológicas para revisões de escopo de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR), publicado em 2018 e adaptado ao escopo desta revisão.

2.1 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis os estudos que atendessem aos critérios previamente estabelecidos, conforme descrito a seguir.

Critérios de Inclusão:

Foram incluídos estudos experimentais *in vitro* que avaliem parâmetros como liberação; estudos *ex vivo* que avaliem métodos como *tape stripping*, permeação e penetração de fármacos tópicos; estudos de bioequivalência de corticosteroides tópicos através do VCA ou DPK; estudos que envolvam corticosteroides tópicos em formas farmacêuticas convencionais (pomada, creme, gel, loção, solução tópica, emulsão óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O) e suspensão tópica); capítulos de livros que abordem diretamente a bioequivalência de corticosteroides tópicos ou métodos alternativos ao uso de animais, especificamente a *Organisation for Economic Co-operation and Development Test Guidelines 428* (OECD TG 428); documentos regulatórios oficiais da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *Food and Drug Administration* (FDA) e revisões (narrativas ou sistemáticas), artigos originais e artigos técnicos que abordam corticosteroides tópicos, bioequivalência ou métodos alternativos ao uso de animais, com foco na avaliação do desempenho de produtos dermatológicos tópicos. Não foram aplicadas

restrições de idioma.

Critérios de Exclusão:

Foram excluídos estudos que utilizem modelos *in silico*; estudos com produtos não farmacológicos (cosméticos e dermocosméticos sem status de medicamento); estudos que avaliem vias de administração não cutâneas (oftálmica, nasal, oral, inalatória ou sistêmica); estudos que envolvam corticosteroides tópicos em formas farmacêuticas não convencionais (por exemplo, sistemas de liberação modificada, nanocarreadores ou lipossomas/nanoemulsões); estudos cujo princípio ativo não pertence à classe dos corticosteroides; estudos duplicados; estudos sem disponibilidade de texto completo; pré-prints e literatura cinzenta (teses, dissertações e anais de congressos).

2.2 Pergunta de pesquisa e estratégias de busca

A pergunta norteadora da revisão foi: Quais as estratégias científicas e regulatórias para a demonstração de bioequivalência de corticosteroides tópicos no cenário brasileiro e internacional? A pergunta norteadora da revisão foi: **Quais as estratégias científicas e regulatórias para a demonstração de bioequivalência de corticosteroides tópicos no cenário brasileiro e internacional?**

A estrutura da pergunta foi organizada segundo o modelo População, Conceito e Contexto (PCC), definido da seguinte forma:

- P (*Population*): corticosteroides tópicos ou estudos de bioequivalência de corticosteroides tópicos;
- C (*Concept*): estratégias e métodos para demonstração da bioequivalência;
- C (*Context*): cenário regulatório brasileiro e internacional.

A busca bibliográfica foi realizada entre março e abril de 2026 nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO e

Scopus. O período de publicação dos estudos foi delimitado entre 2016 e 2026, com o objetivo de contemplar a produção científica mais recente relacionada às estratégias de avaliação da BE de corticosteroides tópicos. Os documentos regulatórios foram pesquisados independentemente do período de publicação, considerando seu caráter normativo.

A estratégia de busca foi organizada em quatro blocos conceituais: (1) métodos *in vitro/ex vivo*; (2) VCA e DPK; (3) revisões e diretrizes; e (4) contexto regulatório. Os dois primeiros blocos foram relacionados ao componente Concept (C) da estratégia PCC, pois reúnem os principais métodos e estratégias utilizados para demonstrar a BE de corticosteroides tópicos, incluindo os métodos *in vitro/ex vivo*, VCA e a DPK. O bloco de revisões e diretrizes também foi relacionado ao Concept (C), uma vez que reúne informações sobre as estratégias e métodos descritos na literatura e nas recomendações técnicas. Já o bloco regulatório foi associado ao componente Context (C), por reunir informações sobre o cenário regulatório brasileiro e internacional e as recomendações de diferentes agências, como Anvisa, FDA e EMA, permitindo identificar e comparar as diferentes abordagens utilizadas para a demonstração da BE. O componente Population (P), representado pelos corticosteroides tópicos e pelos estudos de BE desses medicamentos, esteve presente de forma transversal nos quatro blocos, por meio dos termos relacionados ao objeto de interesse da pesquisa. Os documentos regulatórios das três agências foram pesquisados diretamente em seus respectivos portais oficiais, utilizando descritores relacionados à BE de corticosteroides tópicos e métodos de avaliação de medicamentos tópicos, adaptados conforme o idioma e a terminologia específica de cada agência. (P), representado pelos corticosteroides tópicos e pelos estudos de BE desses medicamentos, esteve presente de forma transversal nos quatro blocos, por meio dos termos relacionados ao objeto de interesse da pesquisa. Os

documentos regulatórios das três agências foram pesquisados diretamente em seus respectivos portais oficiais, utilizando descritores relacionados à BE de corticosteroides tópicos e métodos de avaliação de medicamentos tópicos, adaptados conforme o idioma e a terminologia específica de cada agência.

Foram utilizados descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), incluindo: *Corticosteroid; Bioequivalence (Therapeutic equivalency); Administration, topical; Animal testing alternatives*. Adicionalmente, palavras-chave não indexadas foram incorporadas ao processo de busca para ampliar a recuperação de estudos relevantes, incluindo: *Vasoconstrictor assay; In vitro permeation test; In vitro release testing; Dermatopharmacokinetic; Tape Stripping; Skin Blanching Assay; Franz diffusion cell; Topical corticosteroid*, OECD TG 428. As estratégias de busca em cada base de dados estão descritas no Quadro 1. OECD TG 428. As estratégias de busca em cada base de dados estão descritas no Quadro 1.

O processo de pesquisa foi adaptado de acordo com o idioma e as especificidades de cada base de dados, mantendo equivalência semântica entre os termos utilizados em português e inglês. Os descritores e palavras-chave foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

PubMed; Scopus	BVS/LILACs; SciELO
Métodos <i>in vitro/ex vivo</i>	
1. (“ <i>in vitro permeation test</i> ” OR “ <i>in vitro release testing</i> ” OR “ <i>franz diffusion cell</i> ”) AND (“ <i>topical corticosteroid</i> ”) 2. (“ <i>ex vivo</i> ” OR “ <i>dermatopharmacokinetic</i> ” OR “ <i>tape Stripping</i> ”) AND (“ <i>corticosteroid</i> ”) 3. (“ <i>bioequivalence</i> ” OR “ <i>therapeutic equivalency</i> ”) AND (“ <i>corticosteroid</i> ”) AND (“ <i>Administration, topical</i> ”) 4. (“ <i>Animal testing alternatives</i> ”) AND (“ <i>bioequivalence</i> ” OR “ <i>therapeutic equivalency</i> ”) AND (“ <i>Administration, topical</i> ”) 5. (“ <i>OECD TG 428</i> ”) AND (“ <i>corticosteroid</i> ”)	1. (“teste de permeação <i>in vitro</i> ” OR “teste de liberação <i>in vitro</i> ” OR “célula de difusão de Franz”) AND (“corticosteroide tópico”) 2. (“ <i>ex vivo</i> ” OR “ <i>dermatofarmacocinética</i> ” OR “ <i>tape Stripping</i> ”) AND (“corticosteroide”) 3. (“ <i>bioequivalência</i> ” OR “ <i>equivalência terapêutica</i> ”) AND (“corticosteroide”) AND (“ <i>Administração tópica</i> ”) 4. (“ <i>Alternativas aos testes em animais</i> ”) AND (“ <i>bioequivalência</i> ” OR “ <i>equivalência terapêutica</i> ”) AND (“ <i>Administração tópica</i> ”) 5. (“ <i>OECD TG 428</i> ”) AND (“corticosteroide”)
VCA	
1. (“ <i>vasoconstrictor assay</i> ” OR “ <i>skin blanching assay</i> ”) AND (“ <i>topical corticosteroid</i> ”) 2. (“ <i>topical corticosteroids</i> ”) AND (“ <i>bioequivalence</i> ” OR “ <i>therapeutic equivalency</i> ”)	1. (“ensaio vasoconstritor” OR “ensaio de branqueamento da pele”) AND (“corticosteroide tópico”) 2. (“ <i>corticosteroides tópicos</i> ”) AND (“ <i>bioequivalência</i> ” OR “ <i>equivalência terapêutica</i> ”)
Revisões e Diretrizes	
1. (<i>corticosteroid</i> OR “ <i>topical corticosteroid</i> ”) AND (<i>bioequivalence</i>) AND (<i>review</i> OR <i>guideline</i>)	1. (<i>corticosteroide</i> OR “ <i>corticosteroide tópico</i> ”) AND (<i>bioequivalência</i>) AND (<i>revisão</i> OR <i>diretriz</i>)
Contexto regulatório (ANVISA, FDA, EMA)	
1. (“ANVISA” OR “Brazilian Health Surveillance Agency” OR “FDA” OR “EMA” OR “European Medicines Agency”) AND (“ <i>corticosteroid</i> ”) AND (“ <i>Administration, topical</i> ”) AND (“ <i>bioequivalence</i> ” OR “ <i>therapeutic equivalency</i> ”)	1. (“ANVISA” OR “Agência Brasileira de Vigilância Sanitária” OR “FDA” OR “EMA” OR “Agência Europeia de Medicamentos”) AND (“corticosteroide”) AND (“ <i>Administração tópica</i> ”) AND (“ <i>bioequivalência</i> ” OR “ <i>equivalência terapêutica</i> ”)

Quadro 1 - Estratégia de busca usada nas bases de dados eletrônicos

2.3 Seleção e triagem dos artigos

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas. Inicialmente, os registros duplicados foram removidos. Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos e resumos de todos os estudos identificados, conduzida por dois revisores independentes (Y.S.S. e M.S.F.L.C.), com base nos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Posteriormente, os estudos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura completa do texto, também realizada de forma independente pelos dois revisores, que classificaram os estudos como “incluir” e “excluir”. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso e, quando necessário, um terceiro revisor (L.M.S.) foi consultado para a decisão final. Posteriormente, os estudos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura completa do texto, também realizada de forma independente pelos

dois revisores, que classificaram os estudos como “incluir” e “excluir”. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso e, quando necessário, um terceiro revisor (L.M.S.) foi consultado para a decisão final.

Não houve restrição de idioma, de modo que estudos publicados em idiomas não dominados pelos revisores foram traduzidos para o português com auxílio de ferramentas de tradução automática exclusivamente para avaliação dos critérios de elegibilidade. A seleção dos estudos ocorreu entre abril e junho de 2026. Não houve restrição de idioma, de modo que estudos publicados em idiomas não dominados pelos revisores foram traduzidos para o português com auxílio de ferramentas de tradução automática exclusivamente para avaliação dos critérios de elegibilidade. A seleção dos estudos ocorreu entre abril e junho de 2026.

2.4 Extração de dados

A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes, utilizando uma planilha padronizada, adaptada para os objetivos desta revisão. As divergências foram resolvidas por consenso ou por consulta a um terceiro revisor. A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes, utilizando uma planilha padronizada, adaptada para os objetivos desta revisão. As divergências foram resolvidas por consenso ou por consulta a um terceiro revisor.

A coleta dos dados foi conduzida a partir de duas categorias de fontes: (1) estudos experimentais primários (*in vivo*, *in vitro* e *ex vivo*) que avaliaram métodos para auxílio e/ou demonstração de BE de corticosteroides tópicos; e (2) documentos regulatórios oficiais emitidos pela Anvisa (Brasil), FDA (Estados Unidos) e EMA (União Europeia). Artigos de revisão não foram incluídos na extração de dados, sendo utilizados exclusivamente para contextualização teórica e apoio à discussão dos achados.) que avaliaram métodos para auxílio e/ou demonstração de BE de corticosteroides tópicos; e (2) documentos regulatórios oficiais emitidos pela Anvisa (Brasil), FDA (Estados Unidos) e EMA (União Europeia). Artigos de revisão não foram incluídos na extração de dados, sendo utilizados exclusivamente para contextualização teórica e apoio à discussão dos achados.

Para os estudos experimentais, foram extraídas informações relacionadas às características gerais dos estudos, ao delineamento experimental, aos métodos empregados para avaliação de BE, aos parâmetros analisados e aos principais desfechos e limitações. Para os estudos experimentais, foram extraídas informações relacionadas às características gerais dos estudos, ao delineamento experimental, aos métodos empregados para avaliação de BE, aos parâmetros analisados e aos principais desfechos e limitações.

Para os documentos regulatórios, foram coletadas informações referentes às características dos

documentos, às estratégias regulatórias para demonstração de BE, aos critérios técnicos exigidos, à aceitação de diferentes métodos e às limitações apontadas. Para os documentos regulatórios, foram coletadas informações referentes às características dos documentos, às estratégias regulatórias para demonstração de BE, aos critérios técnicos exigidos, à aceitação de diferentes métodos e às limitações apontadas.

Após a extração, os dados foram organizados em categorias temáticas e sintetizados de forma descritiva, permitindo a identificação das estratégias metodológicas e regulatórias empregadas na demonstração da BE de corticosteroides tópicos, bem como a comparação entre as abordagens adotadas no cenário brasileiro e internacional. Após a extração, os dados foram organizados em categorias temáticas e sintetizados de forma descritiva, permitindo a identificação das estratégias metodológicas e regulatórias empregadas na demonstração da BE de corticosteroides tópicos, bem como a comparação entre as abordagens adotadas no cenário brasileiro e internacional.

RESULTADOS

3.1 Seleção dos estudos

A busca e o processo de seleção das fontes estão apresentados na Figura 1. Ao final da triagem e avaliação de elegibilidade, os estudos experimentais e os documentos regulatórios compuseram as fontes utilizadas para a extração dos dados, enquanto os estudos de revisão e capítulos de livro foram utilizados para contextualização teórica e discussão dos achados. Os documentos regulatórios, provenientes da Anvisa, FDA e EMA, compreenderam diferentes categorias documentais, incluindo *guideline*, *draft guidances*, resoluções e instruções normativas.

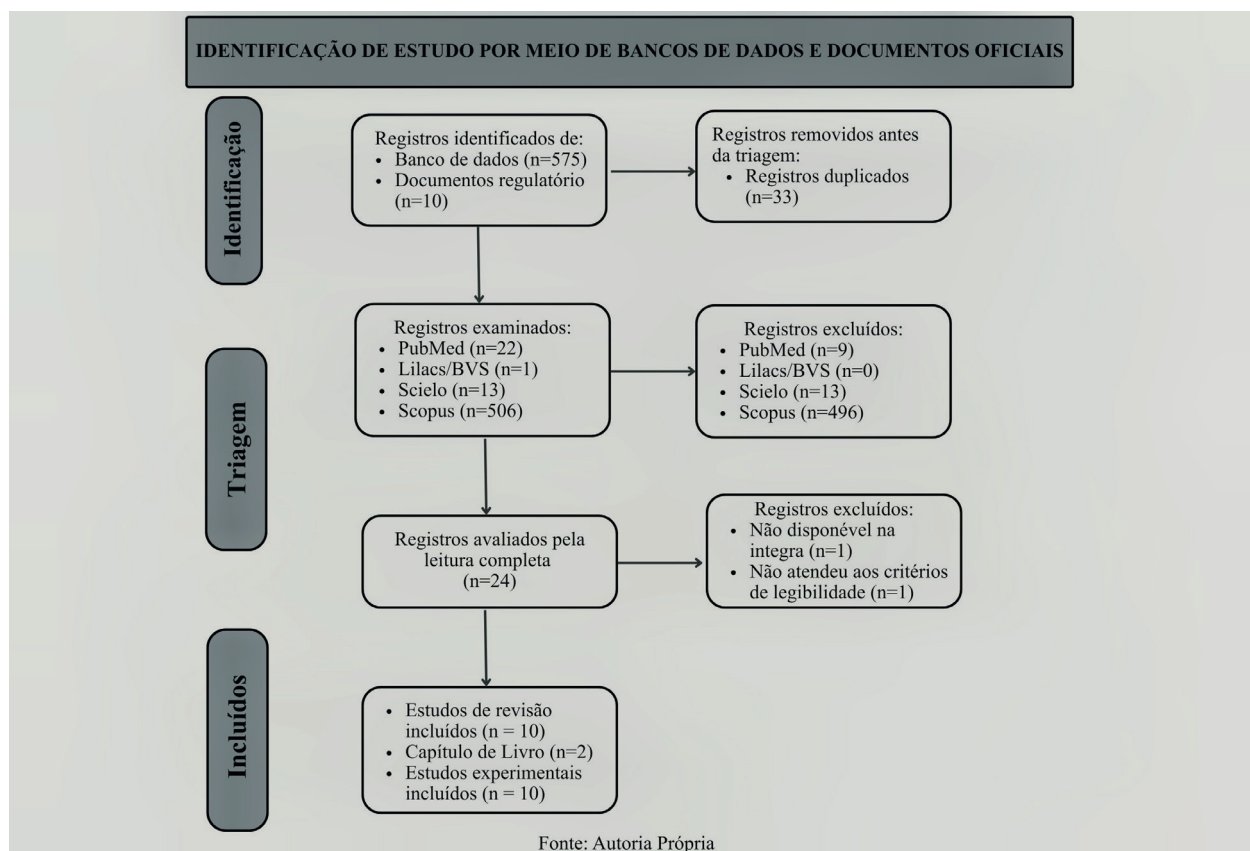


Figura 1 - Fluxograma Prisma de seleção de artigos

3.2 Caracterização geral dos estudos incluídos

Os estudos experimentais incluídos na revisão foram publicados entre 2017 e 2025 e conduzidos em diferentes países, com predominância de estudos provenientes do Reino Unido (UK, do inglês *United Kingdom*) e da África do Sul, seguidos pelos Estados Unidos da América (EUA), além de estudos realizados na China e no Brasil, conforme apresentado no Quadro 2.

PubMed; Scopus	BVS/LILACs; SciELO
Métodos <i>in vitro/ex vivo</i>	
1. (“ <i>in vitro permeation test</i> ” OR “ <i>in vitro release testing</i> ” OR “ <i>franz diffusion cell</i> ”) AND (“ <i>topical corticosteroid</i> ”) 2. (“ <i>ex vivo</i> ” OR “ <i>dermatopharmacokinetic</i> ” OR “ <i>tape Stripping</i> ”) AND (“ <i>corticosteroid</i> ”) 3. (“ <i>bioequivalence</i> ” OR “ <i>therapeutic equivalency</i> ”) AND (“ <i>corticosteroid</i> ”) AND (“ <i>Administration, topical</i> ”) 4. (“ <i>Animal testing alternatives</i> ”) AND (“ <i>bioequivalence</i> ” OR “ <i>therapeutic equivalency</i> ”) AND (“ <i>Administration, topical</i> ”) 5. (“ <i>OECD TG 428</i> ”) AND (“ <i>corticosteroid</i> ”)	1. (“teste de permeação <i>in vitro</i> ” OR “teste de liberação <i>in vitro</i> ” OR “célula de difusão de Franz”) AND (“corticosteroide tópico”) 2. (“ <i>ex vivo</i> ” OR “ <i>dermatofarmacocinética</i> ” OR “ <i>tape Stripping</i> ”) AND (“corticosteroide”) 3. (“ <i>bioequivalência</i> ” OR “ <i>equivalência terapêutica</i> ”) AND (“corticosteroide”) AND (“ <i>Administração tópica</i> ”) 4. (“ <i>Alternativas aos testes em animais</i> ”) AND (“ <i>bioequivalência</i> ” OR “ <i>equivalência terapêutica</i> ”) AND (“ <i>Administração tópica</i> ”) 5. (“ <i>OECD TG 428</i> ”) AND (“corticosteroide”)
VCA	
1. (“ <i>vasoconstrictor assay</i> ” OR “ <i>skin blanching assay</i> ”) AND (“ <i>topical corticosteroid</i> ”) 2. (“ <i>topical corticosteroids</i> ”) AND (“ <i>bioequivalence</i> ” OR “ <i>therapeutic equivalency</i> ”)	1. (“ensaio vasoconstritor” OR “ensaio de branqueamento da pele”) AND (“corticosteroide tópico”) 2. (“ <i>corticosteroides tópicos</i> ”) AND (“ <i>bioequivalência</i> ” OR “ <i>equivalência terapêutica</i> ”)
Revisões e Diretrizes	
1. (<i>corticosteroid</i> OR “ <i>topical corticosteroid</i> ”) AND (<i>bioequivalence</i>) AND (<i>review</i> OR <i>guideline</i>)	1. (<i>corticosteroide</i> OR “ <i>corticosteroide tópico</i> ”) AND (<i>bioequivalência</i>) AND (<i>revisão</i> OR <i>diretriz</i>)
Contexto regulatório (ANVISA, FDA, EMA)	
1. (“ANVISA” OR “Brazilian Health Surveillance Agency” OR “FDA” OR “EMA” OR “European Medicines Agency”) AND (“ <i>corticosteroid</i> ”) AND (“ <i>Administration, topical</i> ”) AND (“ <i>bioequivalence</i> ” OR “ <i>therapeutic equivalency</i> ”)	1. (“ANVISA” OR “Agência Brasileira de Vigilância Sanitária” OR “FDA” OR “EMA” OR “Agência Europeia de Medicamentos”) AND (“ <i>corticosteroide</i> ”) AND (“ <i>Administração tópica</i> ”) AND (“ <i>bioequivalência</i> ” OR “ <i>equivalência terapêutica</i> ”)

Quadro 2 - Caracterização dos estudos experimentais incluídos na revisão

Os estudos abrangeram diferentes aspectos relacionados à avaliação de corticosteroides tópicos. Parte dos trabalhos investigou a potência e a resposta farmacodinâmica desses fármacos por meio do VCA (Zvidzayi et al., 2021; Tapfumaneyi et al., 2022; Rath et al., 2022). Também foram avaliadas a permeação, retenção e distribuição cutânea, considerando fatores como condições da pele, composição da formulação e uso concomitante de emolientes (Bozorg et al., 2022; Greiner et al., 2022; Beebeejaun et al., 2023). Além disso, foram analisadas a correlação entre medidas *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* do desempenho de medicamentos tópicos (Leal et al., 2017), a utilização do *tape stripping* para avaliação da biodisponibilidade cutânea (Pensado et al., 2022) e a aplicação do VCA na demonstração da BE de corticosteroides tópicos (Sun et al., 2024). Adicionalmente, Cavalcanti et al. (2025) avaliaram aspectos relacionados à implementação do VCA no cenário brasileiro, incluindo diferentes protocolos regulatórios, instrumentos de medição e métodos de estimativa dos parâmetros farmacodinâmicos.

3.3 Principais achados experimentais

Os estudos selecionados também foram organizados de maneira a analisar os corticosteroides que vêm sendo investigados e com quais formulações esses medicamentos foram comparados. Além disso, buscou-se identificar o desfecho principal dessas pesquisas, cujas análises estão sintetizadas no Quadro 3.

Autor/Ano	Corticosteroide utilizado	Fármaco comparado	Principal achado
LEAL <i>et al.</i> (2017)	Valerato de Betametasona (BMV)	Formulações inequivalentes (resultados de estudo anterior) de BMV - Triglicerídeos de Cadeia Média (MCT) vs. Microemulsão (ME)	Validou o tape stripping <i>ex vivo</i> para distinguir formulações inequivalentes e correlacionar com dados em humanos.
ZVIDZAYI <i>et al.</i> (2021)	Clobetasol, halcinonida, mometasona e fluocinolona.	Comparação de IFAs em base molar normalizada (0,0025 M em propilenoglicol).	Ranqueou a potência inerente aos fármacos puros, identificando o furoato de mometasona como o mais potente
BOZORG <i>et al.</i> (2022)	Hidrocortisona 1%	Entrega passiva vs. iontoforética do fármaco (pele saudável vs. doente (psoríase/eczema))	Demonstrou que a iontoforese potencializa a entrega profunda do fármaco, especialmente em peles com barreira danificada.
GREINER <i>et al.</i> (2022)	Hidrocortisona 1%	Creme suplementado com Fosfolípidios Polares Aniônicos (APP) vs. Hytone® (controle creme de mercado).	Provou que a tecnologia APP aumenta drasticamente a permeação do esteroide em comparação a veículos minerais tradicionais.
PENSADO <i>et al.</i> (2022)	Valerato de betametasona (BMV) 0,1%	Diferentes doses do mesmo produto de referência (Betnovate® creme) aplicado a 2, 5 e 10 mg/cm².	Provou maior sensibilidade e poder discriminatório da amostragem do estrato córneo.
RATH <i>et al.</i> (2022)	Propionato de Clobetasol (CP) e Furoato de Mometasona (MF)	Dermovate® creme vs. Elocon® creme; Cremes vs. suas respectivas soluções de IFA (usando dados de um estudo anterior)	Evidenciou que a formulação pode inverter a ordem de potência inerente aos fármacos puros.
TAPFUMANEYI <i>et al.</i> (2022)	Clobetasol, Mometasona, Betametasona, Fluticasona, Hidrocortisona, Metilprednisolona.	Comparação entre IFAs em soluções de propilenoglicol na mesma concentração molar (0,0025 M).	Classificou a potência de diferentes IFAs, revelando que fluticasona e mometasona possuem as maiores respostas máximas.
BEEBEEJAUN <i>et al.</i> (2023)	Propionato de Clobetasol (0,05%)	Dermovate® creme sozinho vs. Dermovate® aplicado antes/depois de emolientes.	Demonstrou que o uso conjunto de emolientes reduz significativamente a entrega do corticoide na pele.
SUN <i>et al.</i> (2024)	Clobetasol, mometasona, triancinolona e hidrocortisona.	Comparação entre quatro produtos comerciais de potências conhecidas.	Validou a microscopia fotoacústica para medir diretamente a vasoconstrição e diferenciar potências de forma não invasiva.
CAVALCANTI <i>et al.</i> (2025)	Propionato de clobetasol 0,05% (Psorex®)	Lotes diferentes do mesmo medicamento de referência (Psorex® creme) e comparação de equipamentos (CR-400 vs. CM-700d).	Demonstrou consistência entre equipamentos, mas variações significativas por lote do medicamento.

Fonte: Autoria Própria

Quadro 3 - Síntese dos principais achados relacionados aos estudos experimentais com corticosteroides tópicos

Entre os estudos incluídos, Sun *et al.* (2024) descrevem o uso do VCA para avaliação da BE entre um creme teste e um produto de referência contendo a desonida. Os resultados demonstraram BE entre as formulações, com razão Teste/Referência da área sob a curva do efeito de 0 a 24 h de 0,95 e intervalo de confiança de 90% dentro da faixa de 80–125%. Adicionalmente, foi conduzido um estudo farmacocinético cruzado, randomizado e de dose única com 12 participantes para avaliação da exposição sistêmica. A avaliação não demonstrou exposição sistêmica superior do produto teste em comparação ao medicamento de referência.

Tapfumaneyi *et al.* (2022) e Rath *et al.* (2022) destacaram o elevado grau de subjetividade das avaliações visuais no VCA. Os autores também discutiram limitações estatísticas associadas ao agrupamento simples de dados (*naive*

pooling) recomendado em diretrizes regulatórias como o FDA, por não representar adequadamente a variabilidade interindividual observada entre os participantes. Nesse contexto, a Modelagem de Efeitos Mistos Não Lineares foi apontada como abordagem mais robusta para análise.

A interferência dos excipientes nas análises foi observada por Pensado et al. (2022), que mencionaram a parafina branca presente na composição do creme comercial Betnovate®, afirmando sua contribuição por si só para a resposta de vasoconstrição observada. O fenômeno é descrito como "resposta placebo" do veículo, o que acaba por confundir a interpretação dos resultados do branqueamento cutâneo, pois torna difícil distinguir o efeito farmacológico do corticosteroide do efeito físico ou fisiológico induzido pelo excipiente. Rath et al. (2022) demonstraram que excipientes podem mudar a ordem de potência dos princípios ativos; o furoato de mometasona se mostrou mais potente quando em solução de propilenoglicol $\approx$ 0,1% do que o propionato de clobetasol, mas quando formulados em cremes comerciais a potência mostrou-se invertida. Isso demonstra a importância dos excipientes na permeação e, conseqüentemente, no efeito terapêutico dos corticoides tópicos.

3.4 Características metodológicas dos estudos incluídos

Os estudos empregaram diferentes abordagens metodológicas para a avaliação dos corticosteroides tópicos, incluindo métodos *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*. O VCA foi empregado tanto para avaliação da BE quanto para outras finalidades relacionadas à potência e à resposta farmacodinâmica dos corticosteroides. Entretanto, em todas elas o equipamento utilizado foi o colorímetro (cromômetro) CR-400 da Konica Minolta. Como este equipamento foi substituído, não estando mais disponível no mercado, o estudo de Cavalcanti et al. (2025) comparou os resultados do (cromômetro) CR-400 da Konica Minolta® com o do (espectrofotômetro) CM-700d. Além disso, este estudo

apontou que a diversidade racial e miscigenação, bem como a influência do clima tropical, são fatores que afetam a constituição da pele e os parâmetros de duração de exposição associada a 50% do efeito máximo (*ED50*) e efeito máximo (*E_{max}*).

Também foram identificadas estratégias complementares ao VCA, conforme apresentado no Quadro 4. Entre os estudos que avaliaram a permeação e distribuição cutânea, foram utilizadas células de difusão vertical de Franz, com diferentes modelos de membrana, incluindo pele humana e suína, saudável ou com alterações patológicas (Beebejaun et al., 2023; Bozorg et al., 2022; Greiner et al., 2022; Leal et al., 2017).

Autor/Ano/País	Modelo experimental	Equipamento/Análise	Parâmetro de análise
LEAL <i>et al.</i> (2017) UK	IVRT (membranas sintéticas de celulose, e silicone) IVPT (pele suína)	Células de difusão de Franz	IVRT (taxa de liberação) IVPT (tape stripping e fluxo)
BOZORG <i>et al.</i> (2021) EUA	IVPT (pele humana saudável, psoriática e com eczema de cadáver)	Sistema de iontoforese montado em Células de difusão de Franz (PermeGear®)	IVPT (fluxo)
GREINER <i>et al.</i> (2022) EUA	IVPT (pele humana de cadáver)	Células de difusão de Franz	IVPT (taxa de permeação)
BEEBEEJAUN <i>et al.</i> (2023) UK	IVPT (pele humana escrotal obtida de cirurgias de redesignação de gênero)	Células de difusão de Franz (Soham Scientific)	IVPT (fluxo)

Fonte: Autoria Própria

Quadro 4 - Características metodológicas das abordagens complementares utilizadas

3.5 Panorama regulatório internacional e nacional

Os documentos regulatórios analisados demonstram diferentes estratégias para a avaliação da BE de corticosteroides tópicos nos cenários internacional e nacional. Nos Estados Unidos, as recomendações do FDA são fundamentadas no ensaio de vasoconstrição, conduzido por meio de estudo piloto para caracterização da relação dose-duração-resposta e posterior estudo pivotal para demonstração da BE (FDA, 1995, 2023). No cenário brasileiro, a Anvisa adota abordagem semelhante, incluindo o modelo *Emax*, a avaliação da área sob a curva do efeito e o método de Locke, diferenciando-se quanto ao número mínimo de participantes recomendado para o estudo piloto, de 24 participantes no Brasil e 12 nos Estados Unidos (Anvisa, 2022, 2024; FDA, 2023).

A EMA adota uma abordagem em etapas, baseada

inicialmente na comparação das características qualitativas (Q1), quantitativas (Q2) e físico-químicas/estruturais (Q3) das formulações. Conforme a complexidade do produto e os resultados obtidos, podem ser empregados testes de liberação *in vitro*, estudos de permeação cutânea, *tape stripping*, estudos farmacocinéticos e, quando necessário, estudos farmacodinâmicos ou clínicos. Para corticosteroides tópicos, o ensaio de vasoconstrição é aceito como método farmacodinâmico de equivalência, observadas as condições estabelecidas pela agência (EMA, 2018, 2024). De forma geral, as três agências contemplam o ensaio de vasoconstrição na avaliação de corticosteroides tópicos, enquanto diferem quanto à estrutura das estratégias regulatórias e aos requisitos aplicáveis à demonstração da equivalência.

DISCUSSÃO

4.1 Convergências e divergências nos documentos regulatórios

Apesar das particularidades metodológicas de cada agência reguladora, Anvisa, FDA e EMA apresentam alinhamento quanto à utilização do VCA como abordagem farmacodinâmica para demonstração da BE de corticosteroides tópicos. Esse alinhamento está relacionado à consolidação do VCA como método capaz de mensurar a resposta biológica local na pele por meio do branqueamento cutâneo (Ozdin et al., 2018; Patel; Schmieder; Krishnamurthy, 2016). A observação sobre esse efeito de clareamento surgiu na década de 1950, quando McKenzie e Stoughton conseguiram demonstrar que o grau de branqueamento cutâneo se correlaciona diretamente com a quantidade de fármaco que penetra na pele (McKenzie; Stoughton, 1962). Mesmo assim, foi somente em 1995 que o FDA se firmou como uma das primeiras agências regulatórias a estabelecer diretrizes específicas para tornar o VCA a principal via de aprovação de genéricos contendo corticoides tópicos (Kanfer; Maibach, 2021; Lourenço et al., 2024).

Em contraste, os resultados evidenciam uma abordagem regulatória mais ampla pela EMA, estruturada em etapas e com possibilidade de integração de diferentes métodos conforme as características do produto. Nesse contexto, conforme Lunter et al. (2026) e Lourenço et al. (2024), técnicas como IVPT e *tape stripping* passam a assumir papel complementar relevante, reduzindo a dependência exclusiva do VCA. Essa abordagem europeia oferece uma visão na qual o VCA é uma ferramenta importante, mas inserido em um contexto científico diversificado, permitindo maior adaptação regulatória conforme as características do produto avaliado (Garcia-Arieta et al., 2023; Lu et al., 2016).

No cenário brasileiro, a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 742/2022 representou um

importante avanço na consolidação regulatória da BE de corticosteroides tópicos no país e apresenta uma maior proximidade com a estrutura proposta pelo FDA para o VCA, embora tenham sido identificadas diferenças quanto ao número mínimo de participantes no estudo piloto. Essa maior especificidade pode refletir uma tentativa de compensar a ainda limitada experiência prática nacional na condução desses estudos, buscando garantir maior sensibilidade e reprodutibilidade do ensaio em um contexto regulatório ainda em consolidação (Cavalcanti et al., 2025).

4.2 Desafios na avaliação farmacodinâmica do branqueamento cutâneo

Os estudos experimentais incluídos nesta revisão demonstram que, embora o VCA permaneça reconhecido pelas agências regulatórias como ferramenta farmacodinâmica para avaliação de BE, sua aplicação prática nos estudos identificados ocorreu predominantemente para investigação metodológica, avaliação de potência farmacodinâmica e análise de variabilidade experimental, sendo identificado apenas um estudo conduzido especificamente para demonstração de BE.

A variabilidade interindividual foi um dos desafios identificados, reforçando a necessidade de triagem prévia de voluntários para identificar os respondedores. Zvidzayi et al. (2021) e Tapfumaneyi et al. (2022) demonstraram que diferenças entre os participantes podem comprometer significativamente a reprodutibilidade do ensaio, corroborando a variabilidade biológica humana descrita como uma limitação inerente ao VCA (Kanfer; Maibach, 2021; Miranda et al., 2018).

A subjetividade da avaliação visual também constitui uma limitação do método (Lo et al., 2024; Patel; Schmieder; Krishnamurthy, 2016). Nesse contexto, a avaliação instrumental por um cromômetro permite maior reprodutibilidade e sensibilidade na

detecção de alterações sutis na coloração da pele (Zvidzayi et al., 2021; Tapfumaneyi et al., 2022; Rath et al., 2022). Tapfumaneyi et al. (2022) e Rath et al. (2022) também apontaram limitações das análises baseadas em *naive pooling*, que desconsideram a variabilidade interindividual observada no VCA. Como consequência, estimativas populacionais baseadas em dados agrupados podem apresentar baixa precisão e reduzida correlação com os dados observados na população real do estudo (Kanfer; Maibach, 2021; Ozdin et al., 2018).

Outro fator identificado foi a influência dos excipientes sobre a resposta farmacodinâmica. Rath et al. (2022) demonstraram que a formulação pode alterar a ordem de potência inerente dos princípios ativos. Esses achados reforçam o que afirmam Lunter et al. (2026) e Garcia-Arieta et al. (2023), de que os excipientes não podem ser considerados componentes inertes em formulações dermatológicas.

Além das características da formulação, fatores populacionais e climáticos foram observados no Brasil e na China (Cavalcanti et al., 2025; Sun et al., 2024), em concordância com a variabilidade da pele humana discutida por Miranda et al. (2018) e Lourenço et al. (2024). Ozdin et al. (2018) também descrevem a influência do clima e das estações do ano sobre a microcirculação cutânea e, consequentemente, sobre a sensibilidade e a reprodutibilidade do ensaio.

4.3 Métodos complementares e integração de evidências

Embora o VCA permaneça como método empregado para avaliação de BE de corticosteroides tópicos, os estudos analisados demonstram interesse pela integração de métodos capazes de fornecer informações complementares. Entre os estudos incluídos, IVPT e *tape stripping* foram os métodos complementares mais utilizados. Essas metodologias também são discutidas na literatura como alternativas para a avaliação do desempenho de produtos

tópicos e redução da dependência de estudos *in vivo* (Lourenço et al., 2024; Lunter et al., 2026; Miranda et al., 2018).

O IVPT permite avaliar a permeação cutânea em condições experimentais controladas, sendo sensível às características da formulação. Essa capacidade foi observada nos estudos experimentais incluídos, nos quais diferentes condições da pele e características das formulações influenciaram a permeação do fármaco (Bozorg et al., 2022; Greiner et al., 2022). Entretanto, a literatura destaca a necessidade de controle do modelo de pele utilizado, sendo recomendada a utilização de pele saudável e preferencialmente dermatomizada em estudos destinados a auxiliar a avaliação da BE, visando reduzir a variabilidade experimental (Leal et al., 2017; Lu et al., 2016; Miranda et al., 2018).

O *tape stripping* também foi identificado como estratégia complementar para avaliação da biodisponibilidade cutânea. Apesar das limitações de reprodutibilidade descritas para a técnica, seu refinamento metodológico tem sido discutido como forma de aumentar sua precisão e capacidade discriminatória (Lourenço et al., 2024; Ozdin et al., 2018). Nesse contexto, a integração de métodos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* permite avaliar diferentes aspectos do desempenho das formulações. O IVRT apresenta aplicabilidade no controle de qualidade e sensibilidade para detectar alterações relacionadas a excipientes e processo produtivo (Leal et al., 2017). O IVPT, por sua vez, fornece informações relacionadas à permeação e ao desempenho da formulação, embora também apresente limitações metodológicas (Miranda et al., 2018; Patel; Schmieder; Krishnamurthy, 2016).

4.4 Desafios e perspectivas futuras para a bioequivalência de corticosteroides tópicos

Os desafios identificados na avaliação da BE de corticosteroides tópicos demonstram que esse campo permanece em desenvolvimento, considerando a

variabilidade biológica, a influência das formulações e as limitações associadas aos diferentes métodos de avaliação (Garcia-Arieta et al., 2023; Lourenço et al., 2024). No contexto brasileiro, observa-se um processo recente de consolidação regulatória, especialmente após a publicação da RDC nº 742/2022 e sua alteração pela RDC nº 931/2024 e da publicação da Instrução Normativa nº 327/2024 (Cavalcanti et al., 2025; Leal et al., 2025). Apesar da influência dos referenciais internacionais, a regulamentação nacional estabeleceu critérios próprios para o controle metodológico do VCA. Entretanto, a limitada produção científica brasileira identificada nesta revisão evidencia a reduzida experiência prática nacional nesse campo.

No cenário internacional, os estudos analisados apontam para a integração de diferentes estratégias na avaliação da BE tópica, incluindo métodos farmacodinâmicos, farmacocinéticos e físico-químicos (Lourenço et al., 2024; Lu et al., 2016; Miranda et al., 2018). Assim, IVRT, IVPT, *tape stripping* e VCA podem fornecer evidências complementares, indicando uma perspectiva de integração metodológica na avaliação de formulações dermatológicas.

4.5 Forças e limitações da revisão

Apesar da relevância crescente das estratégias científicas e regulatórias para demonstração da BE de corticosteroides tópicos, não foram identificadas, nas bases consultadas, revisões brasileiras que reunissem e analisassem as evidências disponíveis sobre essa temática. Nesse sentido, a presente revisão contribui para a sistematização do conhecimento disponível e para a compreensão do cenário nacional frente às abordagens internacionais. Entretanto, o número de bases de dados consultadas deve ser considerado uma limitação, uma vez que pode ter restringido a recuperação de estudos relevantes.

CONCLUSÃO

Esta revisão confirmou que o VCA permanece como a principal estratégia regulatória para a demonstração

da BE de corticosteroides tópicos no cenário brasileiro e internacional, embora tenham sido identificadas diferenças nas abordagens adotadas pelas agências regulatórias. Enquanto o FDA e a Anvisa apresentam maior proximidade quanto à condução do VCA, a EMA adota uma abordagem em etapas, que contempla diferentes métodos conforme as características do produto.

Os estudos experimentais evidenciaram desafios relacionados à variabilidade interindividual, à avaliação da resposta farmacodinâmica e à influência da formulação, além do emprego de métodos *in vitro* e *ex vivo* como estratégias complementares. No Brasil, observa-se um processo recente de consolidação regulatória, acompanhado ainda por limitada produção científica identificada sobre o tema.

Diante desses achados, as perspectivas para a avaliação da BE desses medicamentos genéricos apontam para a integração de diferentes estratégias metodológicas, associando evidências farmacodinâmicas e de desempenho da formulação. O avanço e a padronização dessas abordagens poderão contribuir para o desenvolvimento e a avaliação de produtos tópicos, especialmente diante das particularidades das formulações dermatológicas.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

À FACEPE e ao CNPq pela concessão das bolsas de estudo e pelo apoio financeiro essencial para a realização deste trabalho.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Os autores declaram que utilizaram a ferramenta ChatGPT, da OpenAI, para auxiliar na organização

e adequação dos elementos visuais, na etapa de finalização do resumo gráfico. Após o uso da ferramenta, todo o conteúdo foi revisado, conferido e validado pelos autores, que assumem integral responsabilidade pela versão final submetida à BJHP.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa nº 327, de 24 de setembro de 2024. Estabelece a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 186, p. 134, 25 set. 2024. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/UrlPublicasAction.php?acao=abrirAtoPublico&num_ato=00000327&sgl_tipo=INM&sgl_orgao=DC/ANVISA/MS&vlr_ano=2024&seq_ato=000&cod_modulo=310&cod_menu=9431. Acesso em: 20 mar. 2026.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 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 da União: seção 1, Brasília, DF, n. 154, p. 195, 15 ago. 2022. Disponível em: https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/UrlPublicasAction.php?acao=abrirAtoPublico&num_ato=00000742&sgl_tipo=RDC&sgl_orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&vlr_ano=2022&seq_ato=000&cod_modulo=310&cod_menu=9434. Acesso em: 20 mar. 2026.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 931, de 9 de outubro de 2024**. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 742 de 10 de agosto de 2022, que dispõe sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/UrlPublicasAction>.

[php?acao=abrirAtoPublico&num_ato=00000931&sgl_tipo=RDC&sgl_orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&vlr_ano=2024&seq_ato=000&cod_modulo=310&cod_menu=9434](https://anvisa.gov.br/legis/datalegis.net/action/UrlPublicasAction.php?acao=abrirAtoPublico&num_ato=00000931&sgl_tipo=RDC&sgl_orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&vlr_ano=2024&seq_ato=000&cod_modulo=310&cod_menu=9434) Acesso em: 20 mar. 2026.

BEEBEEJAUN, M. T. et al. Reduced skin permeation and penetration of clobetasol propionate when Dermovate cream is applied at short time intervals with emollients. **JEADV Clinical Practice**, v. 2, p. 718-726, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/jvc2.210>

BOZORG, B. D. et al. Topical and transdermal delivery with diseased human skin: passive and iontophoretic delivery of hydrocortisone into psoriatic and eczematous skin. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 12, p. 851-861, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00897-7>

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 da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 1, 11 fev. 1999.

CAVALCANTI, I. M. F. S. D. et al. Clobetasol brazilian pilot study: the vasoconstrictor assay over time. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 61, e24597, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902025e24597>

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin. London: EMA, 1987. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/clinical-investigation-corticosteroids-intended-use-skin_en.pdf. Acesso em: 20 mar. 2026.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on quality and equivalence of locally applied, locally acting cutaneous products. Amsterdam: EMA, 9 set. 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality->

[equivalence-locally-applied-locally-acting-cutaneous-products_en.pdf](#). Acesso em: 20 mar. 2026.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Draft guideline on quality and equivalence of topical products. London: EMA, 2018. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-and-equivalence-topical-products_en.pdf. Acesso em: 20 mar. 2026.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Questions and answer on guideline title: clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin. London: EMA, 2006. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-and-answer-guideline-title-clinical-investigation-corticosteroids-intended-use-skin_en.pdf. Acesso em: 20 mar. 2026.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research. **In Vitro Permeation Test Studies for Topical Drug Products Submitted in ANDAs**: Guidance for Industry. Silver Spring, MD: FDA, 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/162475/download>. Acesso em: 20 mar. 2026.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research. **Topical Dermatologic Corticosteroids: In Vivo Bioequivalence**: Guidance for industry. Revision 1. Silver Spring, MD: FDA, 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/162457/download>. Acesso em: 20 mar. 2026.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research. **Topical Dermatologic Corticosteroids: In Vivo Bioequivalence**: Guidance for industry. Rockville, MD: FDA, 1995. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/70931/download>. Acesso em: 20 mar. 2026.

FDA. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. **Topical Dermatologic**

Corticosteroids: In Vivo Bioequivalence: Guidance for Industry. Silver Spring: FDA, 2026. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/162457/download> Acesso em: 10 Ago. 2026.

GARCIA-ARIETA, A. et al. Regulatory Requirements for the Development of Second-Entry Semisolid Topical Products in the European Union. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 601, fev. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020601>

GREINER, J. V. et al. Permeação cutânea de um glicocorticoide aplicado percutaneamente usando fosfolípidios aniônicos de origem vegetal em óleo vegetal hidrogenado: um estudo preliminar. **Medicina**, Basel, v. 58, n. 10, p. 1334, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58101334>

KANFER, I.; MAIBACH, H. The Vasoconstrictor Assay (VCA): Then and Now. In: BERNER, B. et al. (ed.). **Drug Delivery Approaches**: Perspectives from Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 1. ed. Wiley, 2021. cap. 5, p. 221-240. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119772767.ch5>

LEAL, L. B. et al. Metodologias de bioequivalência para medicamentos tópicos: estudos in vitro e ex vivo com um corticosteroide e um antifúngico. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 34, n. 4, p. 730-737, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2099-1>

LEAL, L. B. et al. Segunda fase dos medicamentos genéricos no Brasil: implementação do estudo Vasoconstrutor para corticoides tópicos dermatológicos. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Visa em Debate)**, v. 10, n. 2, p. 75-83, 2022. DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02275>.

LOURENÇO, D. et al. Therapeutic-driven framework for bioequivalence assessment of complex topical generic drug products. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 661, 124398, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124398>

LU, M. et al. Advance in bioequivalence assessment of topical dermatological products. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 6, p. 700-707, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.04.008>

LUNTER, D. et al. Reflection paper on the APV workshop on in vitro performance testing of topically applied and topically acting substances. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 220, p. 114971, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2025.114971>

MARIM, F. A.; TEIXEIRA, A. M.; BORGES, M. J. A importância da implantação dos medicamentos genéricos no Brasil: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Ciência & Tecnologia Futura**, v. 1, n. 1, 2025. Disponível em: <https://revista.grupofaveni.com.br/index.php/revista-eletronica-ciencia-tecno/article/view/2117> Acesso em: 10 mar. 2026.

MCKENZIE, A. W.; STOUGHTON, R. B. Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids. **Archives of Dermatology**, v. 86, n. 5, p. 608-610, 1962. DOI: <https://doi.org/10.1001/archderm.1962.01590110044005>.

MEHTA, A. B. et al. Topical corticosteroids in dermatology. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 82, n. 4, p. 371-378, 2016. DOI: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.178903>

MIRANDA, M. et al. Bioequivalence of topical generic products. Part 1: Where are we now? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 123, p. 260-267, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.050>

MIRANDA, M. et al. Bioequivalence of topical generic products. Part 2. Paving the way to a tailored regulatory system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 122, p. 264-272, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.011>

MUKHOPADHYAY, S.; KWATRA, G. Evolution and

development of topical corticosteroids. In: LAHIRI, K. **A Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatology: Use, Misuse and Abuse**. Singapore: Springer Nature, 2017. cap. 1, p. 1-15. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-10-4609-4_1

OZDIN, D. et al. Revisiting FDA's 1995 Guidance on Bioequivalence Establishment of Topical Dermatologic Corticosteroids: New Research Based Recommendations. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 21, p. 413-428, 2018. DOI: <https://doi.org/10.18433/jpps30021>

PATEL, P.; SCHMIEDER, S.; KRISHNAMURTHY, K. Research Techniques Made Simple: Drug Delivery Techniques, Part 2: Commonly Used Techniques To Assess Topical Drug Bioavailability. **Journal of Investigative Dermatology**, Nova York, v. 136, n. 5, p. e25-e31, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.010>

PENSADO, A. et al. Assessment of dermal bioavailability: predicting the input function for topical glucocorticoids using stratum corneum sampling. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 12, p. 851-861, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13346-021-01064-8>

RATH, S. et al. Application of Emax model to assess the potency of topical corticosteroid products. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, Hoboken, v. 131, n. 3, p. 165-173, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13759>

SUN, Y. et al. Evaluation of Bioequivalence and Pharmacokinetic Profiles for Topical Desonide Cream Using Chinese Skins. **Skin Pharmacology and Physiology**, Basel, v. 37, p. 70-79, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1159/000540782>

TAPFUMANEYI, P. et al. Fitting pharmacodynamic data to the Emax model to assess the inherent potency of topical corticosteroids. **Molecular Pharmaceutics**, Washington, DC, v. 19, n. 8, p. 2900-2906, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00254>

TRICCO, Andrea C. et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/scoping> Acesso em: 10 Ago. 2026.

ZVIDZAYI, M. et al. Uma nova abordagem para avaliar a potência de corticosteroides tópicos. **Pharmaceutics**, Basel, v. 13, n. 9, p. 1456, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091456>