



**INSTITUTO
FEDERAL**
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Realengo

Curso de Graduação em
Farmácia

Alice Silva Ribeiro Vieira

**A contribuição do ALCOA+
para a integridade de dados
na indústria farmacêutica**

Rio de Janeiro

2023

ALICE SILVA RIBEIRO VIEIRA

**A CONTRIBUIÇÃO DO ALCOA+ PARA A INTEGRIDADE DE
DADOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia

Orientadora: Prof. Dra. Lêda Glicério
Mendonça.

Rio de Janeiro
2023

ALICE SILVA RIBEIRO VIEIRA

**A CONTRIBUIÇÃO DO ALCOA+ PARA A INTEGRIDADE DE DADOS NA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 05/12/2023.

Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente

LEDA GLICÉRIO MENDONÇA

Data: 05/12/2023 10:27:33-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Lêda Glicério Mendonça

(Orientadora – IFRJ / Campus Realengo)

Luiz Fernando Gaspar Farrusco

(Membro Externo - Merck S.A.)

Luciana de Almeida Gomes

(Membro Externo - Merck S.A.)

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Alane Elias Souza - CRB7 6321

V657c Vieira, Alice Silva Ribeiro

A contribuição do ALCOA+ para a integridade de dados na indústria farmacêutica / Alice Silva Ribeiro Vieira - Rio de Janeiro, 2023.

60 f.

Orientação: Lêda Glicério Mendonça.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2023.

1. Integridade de dados. 2. ALCOA. 3. Indústria Farmacêutica. I. Mendonça, Lêda Glicério, **orient.** II. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. III. Título

CDU 615

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que até aqui me ajudou e sustentou. Eu posso subir o mais alto monte ou descer o mais profundo abismo, o meu Deus ali estará e sua mão me guiará. É Deus de perto e não de longe! Obrigada pelo sacrifício, Jesus! Obrigada por ser o caminho, a verdade e a vida! Deixo registrada toda a minha gratidão pelos meus pais (Alexandre e Vitória) e meu irmão (Lucas) que estiveram sempre ao meu lado, me incentivando e se doando por mim. Agradeço ao meu namorado (Rafael) que esteve ao meu lado. E aos colegas que fiz na faculdade, principalmente as minhas amigas Tatiana e Bianca que enfrentaram todos os desafios, alegrias e dificuldades desse ciclo, além dos meus amigos(as) da mananciais. Agradeço ao meu amigo Felipe que muito me ajudou nessa reta final do curso. Agradeço em memória do meu avô que muito me incentivava a estudar e que não poderá comemorar comigo essa vitória.

VIEIRA, A. S. R. A contribuição do ALCOA+ para a integridade de dados na indústria farmacêutica. 60f. Trabalho de conclusão de curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2023.

RESUMO

A integridade de dados na indústria farmacêutica é crucial para garantir a qualidade e segurança dos produtos. Este estudo aborda a aplicação do sistema ALCOA+ como uma abordagem sistemática para assegurar a confiabilidade dos dados, visando proteger a saúde e manter a conformidade dos dados. Violações à integridade de dados podem resultar em produtos farmacêuticos comprometidos, ações regulatórias e danos à reputação das empresas. A falta de integridade de dados, muitas vezes resultante de erros humanos, sistemas desatualizados ou ameaças cibernéticas, pode comprometer a eficácia dos medicamentos e a confiabilidade dos ensaios clínicos. A ausência de práticas adequadas de gerenciamento de dados pode levar a falhas na produção, colocando em risco a saúde da população. A digitalização na indústria farmacêutica intensifica desafios específicos relacionados à integridade de dados, incluindo a manipulação não autorizada, falhas em sistemas eletrônicos e a necessidade de treinamento adequado dos funcionários. A aplicação do ALCOA+, com seus princípios de Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original, Acurado, Completo, Consistente, Duradouro e Disponível, emerge como uma solução para otimizar processos, aumentar a eficiência e garantir a conformidade dos dados. A hipótese central do estudo sugere que a implementação adequada do ALCOA+ pode contribuir para a otimização dos processos, redução de retrabalhos e aumento da eficiência na produção e controle de qualidade de medicamentos. Empresas farmacêuticas que adotam o ALCOA+ podem estar mais preparadas para enfrentar as exigências regulatórias, melhorando a transparência e rastreabilidade dos dados, além de aprimorar a confiabilidade e segurança dos produtos farmacêuticos, beneficiando a indústria e acima de tudo, a saúde dos pacientes.

Palavras-chave: Integridade de dados. ALCOA. Indústria Farmacêutica.

VIEIRA, A. S. R. A contribuição do ALCOA+ para a integridade de dados na indústria farmacêutica. 60f. Trabalho de conclusão de curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2023.

ABSTRACT

Data integrity in the pharmaceutical industry is crucial to ensure the quality and safety of products. This study addresses the application of the ALCOA+ system as a systematic approach to ensure data reliability, to protect health and maintain data compliance. Data integrity breaches can result in compromised pharmaceuticals, regulatory action, and reputational damage for companies. Lack of data integrity, often resulting from human error, outdated systems, or cyber threats, can compromise the effectiveness of drugs and the reliability of clinical trials. The absence of proper data management practices can lead to production failures, putting the health of the population at risk. Digitalization in the pharmaceutical industry intensifies specific challenges related to data integrity, including unauthorized manipulation, failures in electronic systems, and the need for proper employee training. The application of ALCOA+, with its principles of Attributable, Readable, Contemporary, Original, Accurate, Complete, Consistent, Enduring, and Available, emerges as a solution to optimize processes, increase efficiency, and ensure data compliance. The central hypothesis of the study suggests that the proper implementation of ALCOA+ can contribute to the optimization of processes, reduction of rework and increase of efficiency in the production and quality control of medicines. Pharmaceutical companies that adopt ALCOA+ can be better prepared to meet regulatory requirements, improving data transparency and traceability, as well as improving the reliability and safety of pharmaceutical products, benefiting the industry and above all, the health of patients.

Keywords: *Data Integrity. ALCOA. Pharmaceutical Industry.*

LISTAS ABREVIATURAS E SIGLAS

ALCOA	Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original e Acurado
ALCOA+	Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original e Acurado. Completo, Consistente, Duradouros e Disponíveis
BPCs	Boas Práticas Clínicas
BPD	Boas Práticas de Distribuição
BPL	Boas Práticas de Laboratório
BPX	Boas práticas genéricas (laboratório, clínicas, fabricação...)
CAPA	Ação Corretiva e Ação Preventiva
21 CFR	<i>21 Code of Federal Regulations</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMEA	Europa, Oriente Médio e África.
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GDEA	<i>Generic Drug Enforcement Act</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
GXPs	Boas Práticas de Fabricação, Laboratório ou Distribuição, onde G: Good, x: M (Manufacturing, L (Laboratory), D (Distribution) e P: Practices.
MRHA	<i>Medicines & Healthcare products Regulatory Agency</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PICS	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SOP	Procedimento Operacional Padrão
TIC	Tecnologias da Informação e Comunicação
UE	União Europeia
WHO	<i>World Health Organization</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Significado ALCOA+

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
1.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	09
1.2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
2. DESENVOLVIMENTO	15
2.1 INTEGRIDADE DE DADOS.....	15
2.2 EVOLUÇÃO REGULATÓRIA ATÉ A IMPLEMENTAÇÃO DO ALCOA+.....	21
2.3 O QUE É ALCOA E ALCOA+?.....	27
2.4 METODOLOGIA.....	39
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
5. REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

A integridade de dados é um aspecto crítico para a indústria farmacêutica, pois está diretamente relacionada à qualidade, segurança e eficácia dos produtos desenvolvidos e comercializados. Ao abordar a integridade de dados, este estudo busca contribuir com o conhecimento sobre a aplicação do ALCOA+ (Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original, Acurado, Completo, Consistente, Duradouros e Disponíveis) como uma abordagem sistemática para garantir a confiabilidade dos dados, além de assegurar a segurança, qualidade e eficácia dos produtos farmacêuticos (ZAPPAROLLI, 2020).

A falta de integridade de dados pode resultar em produtos farmacêuticos adulterados, ineficazes ou perigosos para os pacientes. Além disso, as empresas farmacêuticas podem enfrentar ações regulatórias, incluindo multas, recalls de produtos, restrições de comercialização e danos à reputação. Portanto, garantir a integridade dos dados é crucial para proteger a saúde pública e manter a conformidade com as regulamentações aplicáveis (GARCIA; TORRES, 2017). Entretanto, no início da industrialização não havia processos de controles produtivos estabelecidos, o que foi sendo desenvolvido gradativamente (VILAÇA e SILVEIRA, 2013).

A Revolução Industrial, que teve início na segunda metade do século XVIII, marcou um período de avanços notáveis nas áreas de Ciência, Tecnologia e Inovação, causando impactos profundos e abrangentes em todas as facetas da economia, além de introduzir avanços com a mecanização dos processos, substituindo o uso de ferramentas manuais por máquinas em grande escala (FREEMAN; LOUÇÃ, 2002). Na segunda onda da Revolução Industrial no século XIX, com a introdução da eletricidade, emergiram máquinas movidas a eletricidade, possibilitando a integração de parâmetros de controle nos procedimentos. Isso levou a indústria a estruturar linhas de produção em uma escala ampliada, acompanhadas por um monitoramento mais eficaz e uma qualidade de produção aprimorada (NASH; WACHTER, 2003).

Esse período de transformação foi seguido pela terceira Revolução Industrial, também chamada de Revolução Informacional ou Técnico-Científica, que teve início no século XX, especialmente a partir da década de 1980. Essa revolução foi caracterizada por avanços significativos nas Tecnologias da Informação e Comunicação (TIC), bem como pela incorporação da informatização em diversos domínios da vida econômica (FREEMAN; LOUÇÃ, 2002).

Essa revolução promoveu mudanças profundas e interconectadas em vários aspectos dos processos econômicos, políticos, sociais e culturais, redesenhando formas de organização de poder, visões de sociedade e papéis dos diversos atores sociais (CUOGO, 2012). A rápida evolução das TIC desempenhou um papel central nesse cenário, proporcionando inovações que se tornaram essenciais para garantir produtos e serviços de alta qualidade e maior competitividade no mercado (SOARES NETO, 2012).

Entrando no século XXI, estamos testemunhando os primeiros indícios de uma potencial 4ª Revolução Industrial, conhecida como Indústria 4.0. Esse novo paradigma é caracterizado pela integração de uma variedade de tecnologias que interagem e se fundem, unindo os mundos físico, digital e biológico. Avanços notáveis estão ocorrendo nas áreas de nanotecnologia, sequenciamento genético, computação quântica, energias renováveis, big data, inteligência artificial, internet e novas tecnologias da informação e comunicação (CINTRA *et al.*, 2019).

A informação, no contexto atual, é indiscutivelmente um dos ativos mais preciosos para organizações e a sociedade em geral. É constantemente criada, utilizada, armazenada, divulgada e compartilhada. Portanto, garantir a disponibilidade, integridade, confidencialidade e autenticidade dessa informação é fundamental, especialmente no campo da saúde (VIEIRA, 2014). O crescimento exponencial na quantidade de dados a serem gerenciados está criando desafios significativos não apenas no âmbito do gerenciamento da informação, mas também na capacidade dos profissionais de controlar esses processos e na demanda por acesso em tempo real (PINOCHET, *et al.*, 2014).

Na área da saúde, observamos uma crescente substituição de processos manuais por sistemas computadorizados, especialmente em atividades e processos analíticos. Essa transição tem gerado dados cruciais em todas as etapas da cadeia de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos. Não implementar a adoção de práticas que assegurem uma gestão eficiente dos dados gerados representa um risco iminente para tomadas de decisão precisas, podendo resultar em impactos negativos para a saúde. Portanto, a integridade de dados eletrônicos tem se destacado cada vez mais como uma área de foco essencial para as agências reguladoras. O objetivo é garantir que boas práticas e diretrizes de gerenciamento de dados sejam aplicadas, assegurando a integridade dos dados (WHO, 2016). A ausência ou falta de conformidade com a integridade dos dados eletrônicos não está restrita apenas a ações de má fé ou má conduta. Muitas vezes, está associada a falhas decorrentes de ações não intencionais, ou seja, quando não há a intenção deliberada de violar ou fraudar dados (LEONARDI; MATOS, 2020).

Diversos fatores representam riscos não intencionais à integridade dos dados eletrônicos em organizações de saúde. Entre esses, destacam-se o erro humano devido à falta de conhecimento ou treinamento adequado em sua área de atuação, erros na transferência de dados entre sistemas, equipamentos mal calibrados, sistemas computadorizados configurados de maneira incorreta e a ausência de controles de acesso eficazes. Além disso, a utilização de hardware antigo sem suporte dos fabricantes, sistemas operacionais e softwares desatualizados sem as devidas atualizações e a ameaça constante de vírus e ataques cibernéticos também são fontes significativas de risco. Essas ameaças podem resultar em dados imprecisos, corrompidos ou acessíveis de maneira não autorizada, comprometendo a confiabilidade das informações (GUERRA, 2020).

Erros graves na fabricação de medicamentos ou falhas em pesquisas científicas podem ser atribuídos a deficiências no controle e gestão dos dados. Essas falhas colocam em risco a eficácia do sistema, comprometendo sua função original e por consequência, gerando danos na cadeia produtiva e inovativa (WHO, 2016). Os impactos resultantes dessas deficiências podem ser

extensos e variados, abrangendo desde a produção de medicamentos adulterados até ensaios clínicos com resultados não confiáveis. Falhas no processo de produção e controle de qualidade também podem ocorrer, comprometendo a eficácia e segurança dos produtos. Adicionalmente, a possibilidade de fraudes e sabotagem não pode ser descartada, onde dados importantes podem ser adulterados (CRF-SP, 2012).

Durante a prática científica, os dados e informações coletados são tratados como elementos potenciais de evidência e são essenciais para validar os resultados da pesquisa. É crucial que esses dados sejam devidamente atribuíveis, confiáveis e reproduzíveis. Além disso, os dados científicos gerados e coletados devem ser registrados de maneira clara, duradoura, contemporânea e original. Esse registro inicial deve incluir a captura inicial dos dados, bem como todos os dados subsequentes que sejam necessários para uma reconstrução completa e precisa da condução da atividade. Isso é fundamental para garantir a precisão dos resultados e registros, mantendo a transparência e a validade das descobertas científicas (LEONELLI, 2022).

Conforme apontado por Riedl e Dunn (2013), a qualidade dos dados repousa sobre quatro pilares essenciais:

Rastreabilidade: visa à descrição completa dos métodos e insumos empregados na pesquisa, garantindo que os dados brutos estejam íntegros e disponíveis de maneira apropriada para identificação;

Precisão: fundamenta-se na consistência do método experimental adotado pelo pesquisador, embasado em princípios científicos sólidos e na análise dos dados por meio de estudos adequados, visando um maior rigor nos registros, fornecendo resultados consistentes e próximos entre si;

Clareza/Integridade: engloba a transparência no preenchimento dos documentos, delineamento do estudo, métodos e resultados, assegurando clareza e consistência durante todo os processos, evitando ambiguidades;

Pontualidade: busca registrar as atividades de pesquisa de forma contemporânea, garantindo a atualidade do registro no momento da condução dos procedimentos.

A digitalização dos processos e o aumento do uso de sistemas eletrônicos na indústria farmacêutica têm gerado desafios específicos em relação à integridade dos dados. Esses desafios incluem a possibilidade de manipulação não autorizada dos dados, falhas em sistemas informatizados, falta de treinamento adequado dos funcionários e complexidade na implementação de sistemas de gerenciamento de dados confiáveis. O tema da integridade de dados, aborda a garantia de que os dados não foram modificados de forma não autorizada. Sua abrangência inclui não apenas o armazenamento dos dados, mas também o processamento e até mesmo o transporte deles, assegurando a propriedade e confiabilidade das informações ao longo de todo esse ciclo (CARVALHO, 2021).

Levando em consideração os fatos colocados até o momento surge a questão central deste estudo: Como se caracteriza a adequada implantação do ALCOA+ na garantia da integridade de dados em uma indústria farmacêutica?

Partimos da hipótese que a aplicação do ALCOA+ pode contribuir para a otimização dos processos, a redução de retrabalhos e o aumento da eficiência na produção e controle de qualidade de medicamentos. Empresas farmacêuticas que adotam o ALCOA+ podem estar mais preparadas para cumprir as exigências regulatórias de agências, evitando multas e ações corretivas. Além de melhorar a transparência e a rastreabilidade dos dados, permitindo uma revisão periódica mais eficaz e um arquivamento adequado dos registros, fundamentais para a garantia da integridade dos dados.

Para dar conta de responder à questão central do presente estudo, temos:

1.2.1 OBJETIVO GERAL:

Descrever a importância da adequada implantação do ALCOA+ na integridade de dados na indústria farmacêutica.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever a importância da integridade de dados na indústria farmacêutica;
- Definir parâmetros legais e técnicos do ALCOA+;
- Apresentar a relação do ALCOA+ com a qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos.
- Apresentar os desafios atuais enfrentados pela indústria farmacêutica em relação à integridade de dados

O ALCOA+ é uma abordagem elaborada para combater os desafios associados à integridade de dados na indústria farmacêutica. Com base nos atributos fundamentais de Atributos Legíveis, Contemporâneos, Originais e Atribuíveis; Disponíveis, Duradouros, completos e Consistentes; o ALCOA+ expande essa estrutura ao abordar aspectos como integridade eletrônica, revisão periódica e arquivamento adequado. A análise desse *framework* (termo que se refere a estratégias que visam solucionar algum problema) proporciona uma compreensão mais profunda de como ele se adapta aos requisitos regulatórios em constante evolução, além de ser uma ferramenta eficaz para prevenir riscos à saúde pública e à reputação das empresas (HAUKILAHTI, 2020).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 INTEGRIDADE DE DADOS

A integridade de dados desempenha um papel crítico no Sistema de Qualidade de uma empresa, assegurando que os dados utilizados para operar estejam em conformidade com os regulamentos, garantindo a segurança e eficácia de seus produtos para seu uso pretendido. Isso ocorre porque as decisões sobre a qualidade do produto são baseadas nos dados disponíveis. Violar esses princípios pode causar sérios danos ao Sistema de Qualidade Farmacêutica, minando a confiança das agências regulatórias e dos pacientes, além de afetar negativamente os negócios da empresa e acima de tudo, a saúde dos pacientes (KUMAR, 2017).

Informações transformadas de forma eficaz para facilitar a sua utilização ou processamento são conhecidas como dados. Esses dados representam um dos ativos mais valiosos em qualquer projeto ou pesquisa empresarial. A qualidade e confiabilidade dos dados são fundamentais para o crescimento ético de uma empresa. A integridade dos dados é aplicável a todos os aspectos do Sistema de Gestão da Qualidade e os princípios mencionados são relevantes tanto para dados gerados eletronicamente quanto em formato físico. A responsabilidade pela gestão eficaz e pela integridade dos dados recai sobre o fabricante ou distribuidor sujeito a inspeções. Eles possuem a responsabilidade total de avaliar seus sistemas de gestão de dados em busca de possíveis vulnerabilidades e devem tomar medidas cabíveis para implementar práticas adequadas de governança de dados, assegurando assim a manutenção da integridade dos dados (AHMAD *et al.*, 2018).

A segurança e confiabilidade dos processos de gestão de dados das boas práticas de fabricação, estão tanto nos formatos manuais quanto eletrônicos, devem ser garantidas seguindo os procedimentos operacionais estabelecidos. Qualquer infração a esses procedimentos deve ser tratada como um incidente de qualidade e prontamente comunicada à administração de forma prioritária (CALIXTO; JACOB, 2017).

Os dados referem-se aos registros originais e autênticos, incluindo informações de origem, metadados, bem como quaisquer transformações e relatórios subsequentes gerados ou registrados durante as atividades GxP (abreviação que denota Boas Práticas), abrangendo várias diretrizes e regulamentações que estabelecem padrões de qualidade e requisitos em diversos setores, incluindo a indústria farmacêutica. O "x" representa a especificidade de cada campo regulatório. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) em inglês *Good Manufacturing Practices* (GMP) são uma parte vital dessa família de diretrizes GxP, focadas em garantir a segurança e a adequação dos produtos ao uso pretendido. No contexto da regulamentação farmacêutica, a conformidade com os princípios da ALCOA (Atribuível, Legível, Contemporânea, Original e Precisa) é fundamental e esses princípios estão no cerne das BPF. Eles exigem que os dados sejam atribuíveis a uma fonte específica, legíveis, registrados no momento oportuno, precisos, completos, consistentes, duradouros e prontamente acessíveis quando necessários (LALLAS *et al.*, 2022).

Esses registros possibilitam a reconstrução e avaliação completa e detalhada das atividades GxP. É fundamental que os dados sejam precisamente registrados de maneira permanente quando a atividade ocorre. Eles podem ser encontrados em diversos formatos, como registros em papel (tais como planilhas e diários), registros eletrônicos, trilhas de auditoria, fotografias, fichas, arquivos de áudio ou vídeo, ou qualquer outro meio que permita o registro de informações relacionadas às atividades GxP. A retenção dos dados pode ser categorizada como arquivo ou backup (AHMAD *et al.*, 2018).

De acordo com a *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* - MHRA (2018), também se define dados como informações derivadas de dados brutos. O termo dados também é explicado pela diferença entre dados brutos e metadados pela MHRA, conforme abaixo:

Dados brutos: São os registros e documentação originais retidos no formato em que foram inicialmente gerados, seja em papel ou eletrônico, ou como uma "cópia fiel". Esses dados brutos devem ser registrados de forma

contemporânea e precisa, utilizando meios de registro permanentes. Em situações em que equipamentos eletrônicos básicos não armazenam dados eletrônicos ou fornecem apenas dados impressos (como uma balança ou um medidor de pH), a impressão desses dados é considerada como dados brutos. Os dados brutos representam a informação primária e não processada que foi gerada durante uma atividade (RATTAN, 2018).

Os dados brutos devem ser registrados de forma a permitir a reconstrução completa das atividades que resultaram na geração desses dados. Isso significa que os registros de dados brutos devem ser detalhados o suficiente para que, se necessário, alguém possa entender completamente como os dados foram gerados e as etapas envolvidas no processo. Mesmo no caso de equipamentos eletrônicos básicos que não armazenam dados eletrônicos ou fornecem apenas dados impressos (como uma balança ou medidor de pH), os registros em papel ou impressos desses dados brutos devem ser completos o bastante para permitir essa reconstrução completa das atividades. Essa integridade dos registros é essencial para garantir a rastreabilidade e a confiabilidade dos dados brutos em contextos regulatórios e de qualidade (MHRA, 2016).

Metadados: Referem-se aos dados que descrevem os atributos de outros dados, fornecendo contexto e significado. Os metadados possibilitam que os dados sejam atribuídos a um indivíduo e fornecem informações cruciais para a compreensão e interpretação dos dados brutos ao longo do tempo. Em suma, os metadados ajudam a contextualizar e entender os dados brutos (RATTAN, 2018).

Os dados só podem ser removidos se for possível comprovar de forma substancial, por meio de evidências científicas sólidas, que esses dados são incomuns ou não representativos. Em todas as situações, essa explicação precisa ser registrada e levada em consideração ao analisar e comunicar os dados. Todos os dados, inclusive aqueles que foram excluídos, devem ser preservados junto com o conjunto de dados original e estar acessíveis para revisão em um formato que permita verificar a justificativa para a exclusão dos

dados, garantindo assim a integridade e a confiabilidade das decisões relacionadas à exclusão de dados (MHRA, 2016).

Uma trilha de auditoria deve ser criada de forma automática para eliminar qualquer possibilidade de manipulação dos resultados dessa trilha. É crucial que essa trilha de auditoria seja gerenciada de maneira eficaz para monitorar eventos relacionados aos dados, tais como criação, exclusão e atualização. Nas auditorias internas, é fundamental incorporar elementos relacionados à Integridade de Dados e os auditores internos devem possuir o treinamento adequado para avaliar a integridade de maneira precisa. Ademais, é importante realizar autoinspeções regulares, como verificações diárias dos dados e revisões dos lotes processados, como parte das práticas rotineiras, para garantir a conformidade e a confiabilidade dos processos (CHAROO *et al.*, 2023).

Ao analisar os dados, é fundamental que a trilha de auditoria seja revisada da mesma maneira que os riscos no papel. A equipe encarregada da revisão dos documentos de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) também deve incluir a revisão das trilhas de auditoria. Conforme estabelecido pelo 21 CFR parte 211 (Código de regulamentos federais, referente as boas práticas atuais de fabricação de produtos farmacêuticos acabados), as trilhas de auditoria, como registros de produção e controle, devem passar por revisões e aprovações regulares pela unidade de qualidade. Isso ocorre após cada etapa significativa no processo de fabricação, processamento, embalagem ou armazenamento, antes da liberação do lote (21 CFR, 2017). Para determinar a frequência da revisão de dados, cuja periodicidade não é especificada nas regulamentações das BPF, é essencial realizar uma avaliação de riscos. Essa avaliação leva em consideração a criticidade dos dados e o impacto que podem ter na qualidade do produto (CHAROO *et al.*, 2023).

A evolução dos registros em papel para o formato eletrônico e os sistemas computadorizados apresentou desafios inéditos na preservação da integridade dos dados. Portanto, é fundamental que o sistema de governança de dados seja uma parte essencial do sistema de qualidade na indústria farmacêutica, conforme exigido pelas autoridades reguladoras. A alocação de

esforço e recursos para a governança de dados deve ser proporcional ao risco associado à qualidade do produto, mantendo um equilíbrio adequado com outras necessidades de recursos relacionadas à garantia da qualidade. Nesse sentido, os fabricantes e laboratórios analíticos devem conceber e operar um sistema que assegure um nível aceitável de controle, levando em consideração o risco de integridade dos dados. Esse sistema deve ser completamente documentado, respaldado por justificativas sólidas (KUMAR, 2017).

O ciclo de vida dos dados começa com a geração das informações e se estende até sua destruição, englobando diversas etapas como processamento, arquivamento e recuperação. Por essa razão, é de extrema importância proteger essa extensa quantidade de dados ao longo de todas as fases, garantindo a confiabilidade e preservando sua integridade por meio de controles apropriados. A robustez dos processos de gestão de dados GxP, sejam eles manuais ou eletrônicos, deve ser mantida de acordo com os procedimentos operacionais padrão, e qualquer violação desses procedimentos deve ser tratada como um evento de qualidade, sendo prontamente reportada à gerência (CALIXTO; JACOB, 2017).

O sistema de garantia de qualidade na indústria farmacêutica deve ser minuciosamente documentado e monitorado de maneira eficaz, através de avaliações gerenciais, para impulsionar a contínua melhoria da qualidade. As Boas Práticas de Fabricação são aplicáveis em todas as fases do ciclo de vida do produto, desde a produção de medicamentos experimentais, transferência de tecnologia, fabricação comercial até a retirada do produto do mercado. No âmbito farmacêutico, é crucial garantir a qualidade dos dados, levando em consideração que eles provêm de diversas fontes distintas (como máquinas, operadores, instrumentos ou diferentes fábricas que produzem os mesmos produtos). Adicionalmente, é importante considerar a possibilidade de variação temporal no processo de fabricação. Nesse contexto, é imperativo abordar de maneira clara e eficaz o problema da variação temporal e das múltiplas fontes, para evitar informações imprecisas, cenários não reprodutíveis e resultados não válidos (LEAL *et al.*, 2021).

Deve ser feito pleno uso dos controles de acesso para garantir que as pessoas tenham acesso apenas às funcionalidades apropriadas às suas funções e que todas as ações possam ser atribuídas a indivíduos específicos. As empresas devem ser capazes de demonstrar os níveis de acesso concedidos a cada funcionário e garantir que o histórico de informações relacionadas aos níveis de acesso dos usuários esteja sempre disponível. Isso é fundamental para garantir a segurança, a transparência e a rastreabilidade das atividades dentro da organização (MHRA, 2016).

É crucial evitar atribuir os direitos de administrador do sistema, que permitem atividades como exclusão de dados, alteração de banco de dados ou configurações do sistema, a indivíduos que possuam um interesse direto nos dados, como aqueles envolvidos na geração, revisão ou aprovação dos processos. Caso seja inevitável devido à estrutura da empresa, um nível de controle semelhante pode ser alcançado por meio do uso de contas de usuário duplas, cada uma com privilégios diferentes. Todas as alterações realizadas sob o acesso de Administrador do Sistema devem ser transparentes e requerem aprovação dentro do sistema de qualidade. Essa prática garante a segregação de funções e a integridade dos dados, reduzindo assim o risco de conflitos de interesse e manipulação indevida dos dados (MHRA, 2016).

Quando acontecem ações, quer sejam intencionais ou não, que resultam em dados que não atendem aos critérios mencionados, a integridade dos dados é comprometida. Isso significa que os dados podem se tornar incompletos, inconsistentes, imprecisos, não confiáveis ou não manter suas características originais, o que pode afetar negativamente a qualidade e a confiabilidade das informações na indústria farmacêutica e em outros contextos. Logo a manutenção da integridade dos dados é fundamental para garantir a segurança e a eficácia dos produtos e processos na indústria farmacêutica (LALLAS *et al.*, 2022).

As violações identificadas são extremamente preocupantes, pois ao alterar dados, a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos ficam comprometidas, representando um risco grave para a saúde pública e, por consequência, para o bem-estar dos pacientes. Além disso, as penalidades

regulatórias impostas têm um impacto adverso significativo nos negócios da empresa. Isso inclui a não aprovação de novos produtos, o impedimento da liberação de produtos no mercado, a perda de reputação e confiança junto aos consumidores e pacientes. Todos esses aspectos contribuem para a diminuição da participação da empresa no mercado e, por conseguinte, resultam em desvantagens competitivas (ERNST e YOUNG, 2015).

Infelizmente, práticas questionáveis que resultam em atenção regulatória tornaram-se comuns na indústria farmacêutica. O aumento notável no número de comunicados de preocupação, declarações de não conformidade e cartas de advertência emitidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) ao longo dos últimos anos é motivo de séria preocupação, além disso abrangem situações em que informações falsas ou enganosas foram identificadas durante inspeções regulatórias em empresas farmacêuticas e em fornecedores ao longo da cadeia de suprimentos (PÉREZ, 2017).

Empresas que não aderem às normas de conformidade relacionadas à integridade de dados estão sujeitas a diversas sanções de impacto regulatório. Isso inclui a emissão de cartas de advertência, declarações de não conformidade, revogação das licenças de produção e comercialização, embargos comerciais, recolhimento de produtos do mercado, alertas de segurança, aplicação de multas e penalidades, bem como dificuldades na aprovação de novos produtos, entre outras medidas (RATTAN, 2018). Para os indivíduos envolvidos em práticas fraudulentas, as acusações podem alcançar o âmbito criminal, resultando em penalidades como banimento do setor e prisão (KUMAR, 2017).

2.2 EVOLUÇÃO REGULATÓRIA ATÉ A IMPLEMENTAÇÃO DO ALCOA+

As diretrizes referentes ao gerenciamento de dados tiveram sua primeira publicação ocorrendo em 1963 pela *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos. Desde então, a FDA e agências reguladoras da União Europeia continuamente têm lançado diversas

orientações de destaque sobre o assunto. Esses órgãos reguladores buscam assegurar que a indústria farmacêutica registre com precisão os dados ao longo do ciclo de vida do desenvolvimento de medicamentos, desde a fase de pesquisa até a comercialização. Isso é especialmente relevante, considerando o aumento no número de advertências emitidas por inspetores em diversos países, referentes à integridade dos dados (RATTAN, 2018).

Ações regulatórias resultantes de falhas de integridade de dados levaram à retirada do fornecimento em vários mercados, recolhimento de produtos e sérios danos à reputação das empresas envolvidas. No entanto, este tópico importante não é um requisito novo, pois os princípios básicos de integridade de dados já estão descritos na orientação internacional de Boas Práticas de Fabricação (KUMAR, 2017).

É possível citar uma ocorrência nos Estados Unidos envolvendo medicamentos genéricos na década de 1980, quando a FDA implementou uma política administrativa voltada para garantir a integridade nos processos de solicitação e aprovação desses medicamentos. A expansão acelerada da indústria de genéricos desde 1984, como parte de um acordo legislativo que agilizou a aprovação desses medicamentos em troca de uma extensão da proteção de patente para alguns medicamentos, levou a uma competição acirrada (THE GENERIC..., 1989). Então, em 1989, ocorreu um notável escândalo relacionado aos métodos de aprovação de medicamentos genéricos pelo FDA para serem disponibilizados ao público. As alegações de práticas corruptas no processo de aprovação dos genéricos foram inicialmente levantadas em 1988, durante uma ampla investigação do Congresso sobre as atividades do FDA. Durante essa investigação, foi descoberto que diversos fabricantes apresentaram dados fraudulentos ao solicitar a autorização do FDA para a comercialização de determinados medicamentos genéricos. Em abril de 1989, o FDA iniciou uma investigação sobre 13 fabricantes devido a essas irregularidades, resultando na suspensão ou recolhimento de dezenas de medicamentos pelos fabricantes (GARCIA; TORRES, 2017).

Em consequência do fato antes exposto, foi criada a Lei de Repressão às Drogas Genéricas (*Generic Drug Enforcement Act - GDEA*) de 1992, que

previa a exclusão de indivíduos condenados por determinados crimes ou infrações criminais. De acordo com essa legislação, um indivíduo condenado poderia enfrentar a exclusão permanente de prestar serviços, direta ou indiretamente, a qualquer empresa da indústria farmacêutica. Essa exclusão era interpretada de forma abrangente, abarcando uma variedade de serviços, inclusive atividades tão simples como a manutenção de jardins, se o indivíduo estivesse empregado por uma empresa farmacêutica (GARCIA; TORRES, 2017).

Tempos depois, a FDA publicou o 21 CFR Parte 11 e a UE publicou o Anexo 11, ambos detalhando os requisitos para sistemas computadorizados. O 21 CFR Parte 11 entrou em vigor em 1997 e aborda registros eletrônicos, incluindo sua criação, modificação, manutenção, arquivamento, recuperação e transmissão, de acordo com os regulamentos da Agência. Esse regulamento também se estende aos registros eletrônicos enviados à Agência, mesmo que não sejam especificamente mencionados, abrangendo todas as formas de computadores envolvidos em atividades regulamentadas por Boas Práticas de Fabricação (GARCIA; TORRES, 2017).

Em 2003, a FDA apresentou um guia sobre registros e assinaturas eletrônicas, introduzindo os conceitos relativos à integridade de dados. Conforme esse guia, as empresas fabricantes de medicamentos têm a responsabilidade de garantir a integridade dos dados ao longo de todas as etapas do ciclo de vida. Isso implica que os dados devem ser precisos, rastreáveis até os colaboradores e o momento em que foram gerados, legíveis, disponíveis e seguros em seus registros originais ou em cópias autênticas (FDA, 2003). Esse guia sintetizou esses princípios na sigla ALCOA. Em 2011, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) expandiu esses conceitos, criando a sigla ALCOA+, que acrescenta aos atributos anteriores a necessidade de os dados serem completos, consistentes, duradouros e estar disponíveis (EMA, 2011).

Durante as inspeções, a FDA avalia se as operações e processos de uma empresa estão em conformidade com os regulamentos GxP da FDA, que incluem as Boas Práticas de Laboratório, as Boas Práticas Clínicas e as Boas

Práticas de Fabricação. Caso as inspeções revelem qualquer não conformidade com esses regulamentos, a FDA emite observações de inspeção, conhecidas como "formulários 483", ou simplesmente "483s". Dependendo da gravidade das não conformidades identificadas, de casos recorrentes de observações similares e da resposta da empresa às observações do 483, a FDA pode emitir uma carta formal que enumera algumas ou todas as não conformidades do 483, denominada "Carta de Advertência da FDA" (GARCIA; TORRES, 2017).

O Escritório de Assuntos Regulatórios da FDA desempenha um papel crucial como a principal entidade responsável por todas as atividades de campo, o que inclui a realização de inspeções e fiscalizações. Durante uma inspeção, os investigadores do escritório têm a função de observar minuciosamente as condições nas instalações inspecionadas. Caso identifiquem quaisquer condições ou práticas que possam levantar preocupações, essas observações são documentadas no que é chamado de "Formulário 483 da FDA". Este formulário é utilizado quando um investigador da FDA, com base em sua avaliação, acredita que as condições ou práticas observadas podem indicar uma possível violação dos requisitos estabelecidos pela FDA para um produto regulamentado (FDA, 2022).

De acordo com a FDA, integridade dos dados pode ser definida como a qualidade que engloba consistência, precisão e fidedignidade dos dados. Os dados devem ser completos, consistentes, precisos, rastreáveis, legíveis, registrados no momento apropriado, originais ou cópias fidedignas, seguindo os princípios ALCOA. A FDA espera que os dados sejam confiáveis e exatos. As normas e guias de Boas Práticas de Fabricação permitem abordagens flexíveis e orientadas ao risco para evitar e identificar questões relacionadas à integridade dos dados (FDA, 2016).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada em 1999, tornando-se a entidade responsável por regular e fiscalizar diversas áreas relacionadas à saúde no país. Isso inclui um foco especial nas indústrias farmacêuticas e seus processos. A criação da ANVISA teve como objetivo principal incentivar as indústrias locais a adotar práticas regulatórias alinhadas

com os padrões internacionais, conferindo a elas a responsabilidade de garantir o controle de qualidade de seus produtos e a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), por meio da elaboração e implementação de regulamentos (PINOCHET, 2014).

Em 2001, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 134, apresentando o Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação (BPF) para Medicamentos. Esse regulamento incorporou os princípios estabelecidos no documento da Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2001). A partir desse marco, a ANVISA continuou a publicar outras resoluções relevantes para o setor regulado, expandindo e aprimorando as normativas relacionadas às práticas de fabricação e qualidade de produtos na indústria farmacêutica (PINOCHET, 2014).

Além da RDC nº 134/2001, a ANVISA publicou várias outras resoluções relevantes para o setor regulado, expandindo e aprimorando as normativas relacionadas às Boas Práticas de Fabricação (BPF) e aspectos específicos da indústria farmacêutica. Alguns desses marcos regulatórios incluem:

- RDC nº 210/2003: Aprovou e atualizou as BPF, estabelecendo exigências mínimas para validação de processos, metodologia analítica, procedimentos de limpeza e qualificação de fornecedores. Revogou a RDC nº 134/2001.

- RDC nº 249/2005: Estabeleceu o Regulamento Técnico das BPF de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos. Sendo essa revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69 de 08/12/2014, que foi substituída pela atual Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 654 de 24/03/2022 (BELTRÃO, 2022).

- RDC nº 204/2006: Estabeleceu o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição (BPD) e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos.

- RDC nº 17/2010: Realizou alterações e agregou outros temas ao texto da RDC 210/2003, incorporando medicamentos destinados a ensaios clínicos e

baseando-se nos conceitos da OMS, embora a ANVISA não tenha acompanhado todas as revisões da OMS. Revogada por Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 301 de 21/08/2019 e substituída pela atual Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 658 de 30/03/2022 (BELTRÃO, 2022).

- RDC nº 301/2019: Resultou da formalização do ingresso no PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), adotando as diretrizes de BPF relacionadas aos sistemas computadorizados do PIC/S como requisitos complementares para a fabricação de medicamentos, além das Diretrizes Gerais de BPF de Medicamentos (BRASIL, 2019).

Atualmente, a legislação vigente da ANVISA é a RDC nº 658/2022, publicada em março de 2022, pautada em uma mudança de palavras, para que a clareza do texto fosse melhorada com o objetivo de facilitar o entendimento e a interpretação do conteúdo (RDC 658/2022).

As empresas devem adotar estratégias eficazes e substanciais para gerenciar os riscos associados à integridade dos dados, levando em consideração a compreensão de seus processos e o gerenciamento do conhecimento em tecnologias e modelos de negócios. Em termos gerais, os documentos orientativos da FDA não estabelecem obrigações legalmente vinculativas. Em vez disso, essas orientações refletem a posição atual da Agência sobre um determinado assunto e devem ser consideradas como recomendações, a menos que citados requisitos regulamentares ou legais específicos. O uso da palavra "deveria" nas orientações da Agência indica uma sugestão ou recomendação, mas não impõe uma obrigação (FDA, 2016).

Segundo *World Health Organization* (WHO, 2016), os sistemas regulatórios de produtos médicos em todo o mundo dependem do conhecimento das organizações, sejam elas públicas ou privadas, que estão envolvidas no desenvolvimento, fabricação, embalagem, teste, distribuição e monitoramento de produtos farmacêuticos, de biotecnologia e equipamentos médicos. No cerne desse processo de avaliação e revisão está implícita a confiança entre o regulador e as entidades reguladas, de que os dados e as

informações enviados nos dossiês e utilizados nas decisões do cotidiano são compreensíveis, abrangentes e confiáveis.

Durante as inspeções de rotina das Boas Práticas de Fabricação (BPF) em instalações de produção, é comum que os reguladores revisem uma variedade de registros de fabricação e testes. Dado o volume de dados gerados, nem todos podem ser avaliados de forma completa. Portanto, estabelece-se um relacionamento de confiança entre a agência reguladora e a empresa auditada. A base dessa confiança é que todo o ciclo de vida dos dados, desde a sua criação até o descarte, esteja em conformidade com as normas estabelecidas. Mediante a análise de uma amostra representativa de registros, a agência reguladora confia que a empresa está seguindo as regulamentações. No entanto, se durante as inspeções forem identificadas irregularidades que não podem ser justificadas, isso pode abalar a confiança no sistema de gerenciamento de dados da empresa. Essas descobertas levam a questionamentos sobre a eficácia dos processos estabelecidos pela empresa e podem ter um impacto negativo na relação de confiança entre a empresa e a agência reguladora (ZAPPAROLLI, 2020).

2.3 O QUE É ALCOA E ALCOA+?

O termo ALCOA foi inicialmente introduzido por Stan W. Woolen durante o período de serviço no escritório de execução da FDA no início dos anos 90. Antes de fazer parte da equipe do *Office of Enforcement*, ele dedicou 15 anos à função de investigador no escritório de campo da FDA, responsável pela região metropolitana de Washington DC. Desempenhou papéis tanto como especialista regional quanto supervisor de investigadores e parte das responsabilidades envolvia ocasionalmente realizar apresentações para partes externas relacionadas à FDA e atuar como instrutor em seminários e programas de treinamento internos da agência. Posteriormente, assumiu a posição de coordenador. No entanto, é importante ressaltar que a comunicação pública representava apenas uma parcela minoritária das atribuições na área e não era necessariamente a parte que mais lhe agradava. (WOOLEN, 2010)

Uma das estratégias empregadas foi a criação de siglas de fácil memorização para ajudar na organização de suas apresentações. Em diversas ocasiões, precisou explicar o significado de ALCOA e como resultado, essa sigla passou a ser amplamente reconhecida na comunidade de controle de qualidade. Os elementos de qualidade de dados descritos na sigla ALCOA têm suas raízes em vários regulamentos de sistemas de qualidade da FDA. Embora esses regulamentos não tenham sido originalmente identificados dessa maneira, eles já existiam há algum tempo na FDA (WOOLEN, 2010).

Os primeiros regulamentos de sistemas de qualidade da FDA incluem os Regulamentos de Boas Práticas de Fabricação para medicamentos e produtos biológicos, e posteriormente, os regulamentos de Boas Práticas de Laboratório (BPL) e BPF para dispositivos médicos. Praticamente todos esses regulamentos de sistemas de qualidade incorporam um ou mais requisitos da FDA relacionados à qualidade de dados, conforme representados pela sigla ALCOA. Embora as BPF estabeleçam diversas expectativas para a qualidade de dados, os regulamentos das Boas Práticas de Laboratório (BPL), foram os primeiros regulamentos da FDA a integrar de maneira abrangente os elementos da qualidade de dados da ALCOA (WOOLEN, 2010).

Em 2003, a FDA estabeleceu requisitos de conformidade para a integridade de dados no 21 CFR Parte 11. Nesse contexto, o FDA criou o acrônimo ALCOA, que representa os princípios essenciais que os dados devem atender. ALCOA significa que os dados devem ser atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais e precisos. Posteriormente, esses princípios foram expandidos e estendidos para formar o acrônimo ALCOA+, que inclui os princípios de que os dados também devem ser completos, consistentes, duradouros e disponíveis, para garantir a integridade e conformidade dos dados na indústria farmacêutica e em outros setores regulamentados. Agências como FDA, WHO e MHRA usam o acrônimo ALCOA para definir suas expectativas com relação aos dados. Já o PIC/S acrescentou ao acrônimo ALCOA o termo “+” como referência à extensão do conceito (LALLAS *et al.*, 2022).

Antes que um produto farmacêutico seja disponibilizado ao paciente, a empresa fabricante deve apresentar evidências substanciais de sua eficácia e segurança. Isso requer a condução de estudos experimentais e testes de laboratório rigorosos. O princípio ALCOA, amplamente aplicado na indústria farmacêutica, visa garantir que a qualidade das evidências coletadas seja mantida de acordo com as diretrizes regulatórias. Diversos órgãos reguladores, como a FDA, *Health Canada* e Europa, Oriente Médio e África (EMA), recomendam a aplicação do ALCOA para assegurar boas práticas de documentação em produtos farmacêuticos (CHOUDHARY, 2018).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), no contexto da indústria farmacêutica, a integridade dos dados se refere à extensão em que as informações estão completas, consistentes, precisas, confiáveis e mantêm essas características ao longo de todo o ciclo de vida dos dados. Os dados devem ser coletados e armazenados de maneira segura, de modo que possam ser rastreados até sua fonte original, sejam legíveis, registrados no momento certo e preservem sua autenticidade como originais ou cópias fidedignas e precisas (WHO, 2016).

Segundo Pérez (2017), a integridade dos dados representa um requisito essencial e globalmente obrigatório no setor de saúde regulamentado. O processo de desenvolvimento e introdução de um produto médico no mercado envolve diversas etapas. Portanto, a robustez e a precisão dos dados fornecidos pelos fabricantes às autoridades reguladoras desempenham um papel fundamental. Os dados devem ser abrangentes, completos, precisos e verídicos para garantir a qualidade dos estudos que sustentam as solicitações de aprovação de produtos médicos a serem disponibilizados no mercado. Além de ser crucial que os dados sejam completos, consistentes e precisos, sendo atribuíveis, legíveis, registrados contemporaneamente, originais ou cópias fidedignas, e estejam em conformidade com os princípios ALCOA (Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original ou uma cópia fidedigna e Preciso).

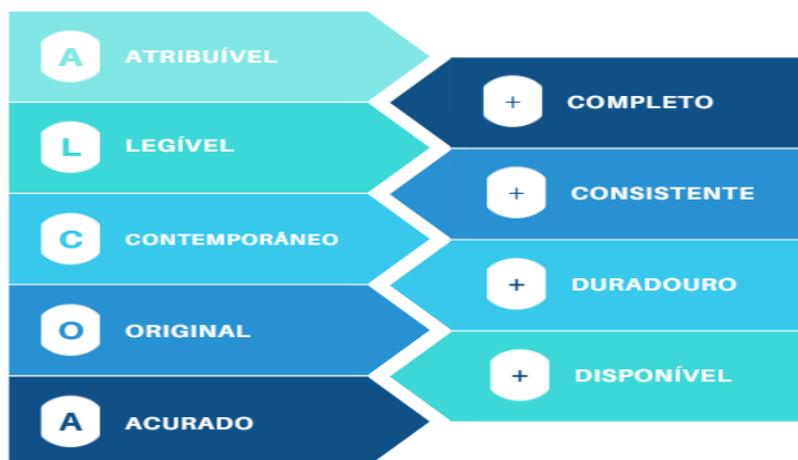
Nos últimos anos, no entanto, os problemas de integridade de dados estão implicando no *status* de conformidade regulamentar das organizações. Em muitas situações, esses problemas de integridade de dados são resultado

de práticas de documentação inadequada ou incidentes que resultam na perda de dados, mas os reguladores costumam categorizar esses casos como fraude. Isso aponta para uma lacuna na eficácia das práticas de documentação e destaca a necessidade de uma abordagem mais ampla para garantir a integridade dos dados. Além disso, demonstra falta de comprometimento pela alta administração (incluindo os líderes de qualidade) para uma cultura de qualidade e conformidade (PÉREZ, 2017).

Apesar dos avanços contínuos da indústria farmacêutica na melhoria consistente de seus processos de fabricação em conformidade com as boas práticas de fabricação, é amplamente reconhecido que a falsificação de medicamentos persiste, resultando em consequências devastadoras em todo o mundo. Como resposta a essa preocupação, diversas organizações tem proposto normas, medidas e protocolos para prevenir a falsificação de medicamentos. A Diretiva da União Europeia (UE) sobre medicamentos falsificados é um exemplo disso, introduzindo medidas harmonizadas na Europa para combater a falsificação de medicamentos, assegurando a segurança dos medicamentos e impondo um rigoroso controle no comércio de medicamentos. Essas características de segurança obrigatórias, o quadro jurídico e os requisitos de manutenção de registros têm, sem dúvida, estabelecido controles mais rigorosos para o processo de fabricação de medicamentos (DURÁ *et al.*, 2022).

No cenário atual, o padrão de referência adotado pela indústria farmacêutica é a "Integridade de Dados e Conformidade com as Boas Práticas de Fabricação Atuais", conforme definido pela FDA (FDA, 2016). A FDA estabelece o termo "ALCOA+" como um conjunto de princípios essenciais a serem seguidos ao longo do ciclo de vida dos dados para garantir a integridade, conforme descrito na figura 1. O termo enfatiza que os dados devem ser Atribuíveis, Legíveis, Contemporâneos, Originais e Precisos. Além disso, as boas práticas de documentação exigem que os registros sejam Completos, Consistentes, Duradouros e Disponíveis. Estes princípios são fundamentais para garantir a validade e a confiabilidade dos dados (DURÁ *et al.*, 2022).

Figura 1 – Significado ALCOA+



Fonte: própria autora

Atribuível (*Attributable*):

Atribuível significa que a evidência ou cada dado inserido no registro deve ser capaz de ser rastreado até a pessoa que a coletou. Isso garante a responsabilização, contém um registro de quem executou uma ação e quando. Pode ser um registro em papel ou eletrônico, os dados devem ser rastreáveis até a fonte original e a pessoa responsável por sua geração. O princípio atribuível refere-se à capacidade de atribuir a responsabilidade pela geração, modificação e revisão dos dados a indivíduos específicos. Isso implica que cada entrada de dados deve ser associada a um autor identificável e que seja possível rastrear quem realizou as ações relacionadas a esses dados. Isso ajuda a estabelecer uma trilha de auditoria clara e a responsabilidade pela precisão e integridade dos dados (AHMAD *et al.*, 2018).

No caso de registros em papel, essa atribuição geralmente recai sobre a pessoa que assina e data o documento com sua própria assinatura. É fundamental que a assinatura seja única para cada indivíduo, para que seja mais fácil a rastreabilidade e qualquer tentativa de assinatura com o nome ou as iniciais de outra pessoa constitui uma atividade fraudulenta (GARCIA; TORRES, 2017).

Nos registros eletrônicos, as credenciais devem ser utilizadas de forma individual, em hipótese alguma os dados de acesso pessoal, como nome de usuário e senha ou cartões de acesso devem ser compartilhados com outras pessoas. É fundamental que não apresentem logins e senhas genéricos, para que haja assinaturas eletrônicas seguras e exclusivas (LALLAS *et al.*, 2022). Deve ser possível identificar o indivíduo ou sistema informatizado que executou uma tarefa registrada e quando a tarefa foi executada. Isto também se aplica a quaisquer alterações feitas nos registros, tais como correções, exclusões e alterações onde é importante saber quem fez a alteração, quando e o porquê (PIC/S, 2021).

A exigência de atribuição de dados ao indivíduo que os coletou encontra-se no código de regulamentações federais, *Code of Federal Regulations Title 21* (21 CFR) parte 58.130(e), onde é relatado no item 58 as Boas Práticas Laboratoriais para estudos laboratoriais não clínicos. De acordo com o regulamento citado anteriormente, “todas as entradas de dados serão datadas em tempo real e assinadas ou rubricadas pela pessoa que inseriu os dados”. O mesmo se aplica aos dados automatizados. O regulamento afirma: “Nos sistemas automatizados de recolha de dados, a pessoa responsável pela introdução direta dos dados deve ser identificada no momento da introdução dos dados. . .” Este conceito de atribuição não se aplica apenas à captura de dados originais, mas também a quaisquer alterações feitas nos dados. As alterações feitas nos dados devem ser assinadas e datadas pela pessoa que fez as alterações e deverá manter a informação original para que se tenha a possibilidade de rastreabilidade de erros (WOOLEN, 2010).

Legível (*Legible*):

Os dados devem ser registrados de forma clara, legível e permanente. O princípio legível aborda a clareza e a facilidade de leitura dos dados registrados. Isso significa que os registros devem ser escritos de maneira que possam ser compreendidos e que possam ser lidos ao longo do tempo. O uso de caligrafia legível ou fontes eletrônicas adequadas é essencial para evitar erros de interpretação dos dados (SHAH *et al.*, 2022). Todos os registros precisam ser facilmente compreendidos ao serem lidos; incluindo as

assinaturas, de forma que estejam em conformidade com a gramática de cada país e consigam ser entendidos durante todo o contexto. Deve-se evitar gírias e chavões, pois acabam mudando de acordo com a localidade e podem mudar com o passar do tempo, dificultando o entendimento (GARCIA; TORRES, 2017).

O registro criado, principalmente os registros em papel, devem ser permanentes e não apagáveis para que sejam confiáveis durante todo o ciclo de vida dos dados e permitam uma imagem clara da sequência de etapas ou eventos no registro (WHO, 2016). “Documentos manuscritos estão sujeitos a problemas gramaticais e ortográficos; portanto, eles devem ser cuidadosamente examinados e consertados, caso necessário” (LALLAS *et al.*, 2022). É uma prática recomendável que qualquer registro passe por uma revisão por parte de uma segunda pessoa, pois isso frequentemente pode evidenciar quaisquer ambiguidades (GARCIA; TORRES, 2017).

Isto implica, claramente que os dados devem ser anotados permanentemente em um suporte duradouro (por exemplo, caneta de tinta sobre papel). No código de regulamentações federais, (21 CFR) parte 58.130(e) aborda isso diretamente, exigindo que “os dados sejam registrados direta, prontamente e legivelmente em tinta”. O conceito de legibilidade dos dados também se estende às alterações feitas nos dados. Por exemplo, 58.130(e) exige que sejam feitas alterações de modo a não obscurecer a entrada original, mantendo assim a sua legibilidade (WOOLEN, 2010).

Os requisitos de legibilidade dos dados eletrônicos podem apresentar desafios técnicos e assumir um novo significado no que diz respeito ao registro permanente de dados num suporte duradouro. Por exemplo, com relação à legibilidade dos dados, 21 CFR parte 11.10 (b) exige que os sistemas eletrônicos em conformidade tenham: “A capacidade de reproduzir cópias precisas e completas de dados em formato legível, por meios digitais ou humanos, adequado para inspeção, revisão e cópia. ” Este requisito estabelece claramente a expectativa de que os dados eletrônicos devem ser legíveis (WOOLEN, 2010).

Contemporâneo (*Contemporaneous*):

Contemporâneo é a evidência de ações, eventos ou decisões que devem ser registradas no momento que ocorrem ou são geradas. Esses registros devem funcionar como um atestado preciso do que foi realizado, decidido e das razões que influenciaram a decisão naquele exato momento (WHO, 2016). É imprescindível que todos os registros sejam feitos enquanto uma atividade acontece. Postergar o preenchimento da documentação, como fazê-la apenas no final do dia, acaba comprometendo a precisão desse registro, uma vez que detalhes podem ser esquecidos ou omitidos. Assim como também não se deve preencher documentos previamente à atividade (GARCIA; TORRES, 2017).

É importante que o local onde os dados são gerados esteja próximo ao local onde os dados são registrados, para facilitar o processo. Se houver uma alteração quando os dados são registrados em relação ao momento em que são gerados, é fundamental fornecer uma justificativa para essa mudança, a fim de garantir a precisão e a confirmação dos dados (LALLAS *et al.*, 2022).

Em alguns casos não é possível registrar os dados no exato momento da execução dos processos, logo deve-se ter o menor intervalo para transcrição das informações ou o suporte de uma outra pessoa para realizar essa escrita. Os requisitos relativos para manterem a contemporaneidade dos registros pode ser desafiador em situações em que as ações são realizadas manualmente por seres humanos e registradas à mão. Na ausência de evidências adicionais, como registros eletrônicos ou testemunhas, a confiabilidade desses registros depende, em grande parte, da credibilidade das informações fornecidas e da confiança de que os escritos refletem a verdade. Portanto, a integridade e a honestidade das pessoas envolvidas desempenham um papel fundamental na confiabilidade desses registros (HAUKILAHTI, 2020).

As BPL abordam isso em 21 CFR 58.130(e), conforme discutido acima. Especificamente, o regulamento 21 CFR 130(e) declara: "...os dados devem ser registrados de forma direta, rápida e legível..." A exigência de que os dados sejam contemporâneos também está implícita nos regulamentos que exigem o registro da data de entrada dos dados. No 21 CFR 58.130 (e) também se exige

que “Todas as entradas de dados devem ser datadas na data de entrada e assinadas ou rubricadas pela pessoa que inseriu os dados”. O requisito de longa data e virtualmente universal nas regulamentações da FDA para entradas de registros de datação tem como objetivo garantir ou pelo menos documentar, até que ponto os dados são registrados simultaneamente com a observação que está sendo feita (WOOLEN, 2010).

Original (*Original*):

“Todos os registros devem ser originais; informações devem ser registradas diretamente no documento físico ou digital. Isso evita o potencial de introduzir erros na transcrição de informações entre documentos.” Se as informações de um instrumento forem geradas e impressas diretamente pelo próprio instrumento, essa impressão é considerada o registro original. Nesse caso, é uma boa prática assinar, datar e anexar essa impressão ao registro como parte integrante dele. Isso ajuda a garantir a autenticidade e a integridade dos dados registrados (GARCIA; TORRES, 2017).

“Os dados originais às vezes são chamados de dados de origem ou dados primários, sejam registrados em papel (estático) ou eletronicamente. Pode ser um banco de dados, um protocolo ou formulário aprovado ou um caderno dedicado” (WHO, 2016). Quando as informações estão registradas em papel, é importante manter as cópias originais, evitando anotações provisórias. No caso de registros eletrônicos, é fundamental preservar os dados em seu formato original. Se houver necessidade de realizar alterações nos dados originais, é importante que essas modificações sejam claramente descritas e devidamente revisadas, garantindo assim a rastreabilidade e a transparência das mudanças realizadas nos registros (LALLAS *et al.*, 2022).

As BPL foram o primeiro e único lugar onde o conceito de dados brutos ou de origem foi realmente colocado explicitamente nas regulamentações da FDA. Na verdade, a definição de dados brutos das BPL é a base sobre a qual o termo dados de origem é definido em vários documentos de orientação da FDA sobre as Boas Práticas Clínicas (BPCs) (WOOLEN, 2010).

Acurado (*Accurate*):

O registro deve ser um reflexo preciso dos eventos ocorridos. Qualquer modificação feita em um registro deve ser identificada com a assinatura da pessoa responsável pela alteração, a data em que foi efetuada e caso haja uma dupla rasura, deve-se ter a explicação por escrito que justifique a mudança. Essas alterações devem ser feitas de forma que não obscureçam ou apaguem a informação original, pois erros, omissões ou distorções nos registros podem ter sérias implicações na interpretação dos resultados e na tomada de decisões, sendo estritamente proibido o uso de corretivo líquido (GARCIA; TORRES, 2017).

Dados precisos são aqueles que estão livres de erros e não devem ser alterados sem justificativa adequada. É importante observar que problemas de precisão e riscos frequentemente estão associados às partes do processo em que a ação é realizada por seres humanos. “Refere-se à veracidade com que os dados são coletados ou preservados; devem refletir com precisão a atividade ou observação realizada. Sendo verificados duas vezes e se forem feitas modificações, é necessária uma explicação com evidências de apoio” (LALLAS *et al.*, 2022).

“A edição não deve ser realizada sem documentar e anotar as alterações. Esses padrões garantem que os dados sejam coletados e processados com integridade” (WHO, 2016). A integridade dos dados está em risco toda vez que os dados são transferidos de um sistema para outro, de um papel para o outro ou de papel para um sistema ou vice-versa (HAUKILAHTI, 2020).

O "+" na sigla "ALCOA+" é uma extensão que aborda princípios adicionais de integridade de dados, como Integridade, Completo, Consistente, Duradouro e Disponível. Juntos, esses princípios visam assegurar que os dados sejam confiáveis, consistentes e representativos da verdade, contribuindo para a qualidade e a segurança dos produtos farmacêuticos e outras atividades regulamentadas (SHAH *et al.*, 2022).

Completo (*Complete*)

É crucial evitar a perda ou eliminação de informações. A quantidade de informações detalhadas necessárias para que um conjunto de dados seja

considerado abrangente varia conforme a importância das informações. Um registro completo dos dados produzidos eletronicamente engloba metadados relevantes (PIC/S, 2021). “Isso significa que todos os dados, incluindo teste, reanálise, desempenho e amostragem, devem estar completos. Para a integridade dos dados, todo o conjunto de dados é necessário” (LALLAS *et al.*, 2022).

Consistente (*Consistent*)

“Todas as partes da análise, como a sequência de eventos, são consistentes e os arquivos de dados têm data (todos os processos) e hora (ao utilizar um sistema híbrido ou eletrônico) carimbados na ordem correta” (LALLAS *et al.*, 2022). As informações devem ser geradas, processadas e armazenadas de forma organizada e com uma consistência claramente definida. Isso envolve a implementação de políticas ou procedimentos que auxiliam no controle e na padronização dos dados, como a manutenção da sequência temporal, formatos de data, unidades de medida, métodos de arredondamento, e considerações sobre dígitos significativos, entre outros (PIC/S, 2021).

Duradouro (*Lasting*)

“Os registros devem ser mantidos de forma que existam durante todo o período em que possam ser necessários, precisam permanecer intactos e acessíveis como um registro indelével/durável durante todo o período de retenção do registro” (PIC/S, 2021). Todos os dados devidamente registrados em meios autorizados que podem ser mantidos por um período específico, tais como cadernos de laboratório, planilhas numeradas ou dispositivos de mídia eletrônica, pelos quais existe uma responsabilidade clara, são considerados plausíveis de serem utilizados. Já dados anotados em papel rascunho ou qualquer outro suporte que possa ser descartado posteriormente, como envelopes, mangas de jalecos ou notas adesivas, não são considerados como registros permanentes (LALLAS *et al.*, 2022).

Disponível (*Available*)

Os registros devem estar acessíveis para revisão em qualquer momento durante o período de retenção obrigatório. Eles devem ser disponibilizados a todos os membros da equipe responsável pela análise, seja para decisões de liberação padrão, investigações, elaboração de relatórios, auditorias ou inspeções (PIC/S, 2021).

Essas características (ALCOA+) devem ser preservadas ao longo do ciclo de vida dos dados, o que significa que a integridade de dados deve ser preservada durante todos os estágios dos dados, incluindo criação, modificação, processamento, manutenção, arquivamento, recuperação, transmissão e descarte da documentação após o período de retenção do registro (SHAH *et al.*, 2022).

Conforme relatado por (SOLANKI *et al.*, 2022), a integridade dos dados na indústria farmacêutica enfrenta diversos desafios e ameaças. Entre esses riscos, destacam-se:

- Data anterior/pós-datada: Manipulação de datas nos registros, antecipando ou retrocedendo, comprometendo a precisão das informações.
- Ausência de assinatura: Falta de assinaturas essenciais, tornando os registros incompletos e questionando sua autenticidade.
- Fabricação/dados falsos: Criação ou alteração não autorizada de dados, minando a confiabilidade das informações.
- Copiar dados existentes como novos dados: Prática de replicar informações existentes, apresentando-as como novas, prejudicando a integridade dos registros.
- Liberação do produto com falha: **Informações incorretas na liberação do lote, não correspondente ao processo executado.** Colocação no mercado de produtos com **possíveis** defeitos, ameaçando a segurança do consumidor.

- Ocultar SOP ou desvio de protocolo: Esconder desvios dos procedimentos operacionais padrão, comprometendo a conformidade.
- Não salvar dados eletrônicos ou impressos: Falha em preservar registros, resultando em lacunas nas informações.
- Relatórios inadequados de falha e desvio: Documentação inadequada com problemas e desvios, prejudicando a identificação e resolução de problemas.
- Uso de software não validado: Utilização de software não confiável, afetando a qualidade dos registros.
- Incompatibilidade entre os dados relatados e os dados reais: Discrepâncias entre as informações apresentadas e a realidade, comprometendo a precisão.
- Sem links/rastreabilidade para documentos de origem ou dados originais: Falta de conexões claras entre registros e documentos originais, dificultando a verificação.
- Reexecução de amostras/trilha de auditoria inadequada: Apresentação de informações diferentes da primeira análise, provavelmente por estarem fora do padrão; com isso utilizam-se da reexecução para que se tenham o parâmetro esperado. Prejudicando a integridade dos registros e deficiências nas trilhas de auditoria.
- Autorização de acesso inadequada: Permissões de acesso não apropriadas, aumentando o risco de manipulação indevida.
- Descarte e exclusão de dados: Eliminação não autorizada de informações, prejudicando a rastreabilidade.
- Realização de análise não oficial: Práticas não autorizadas de análise, comprometendo a credibilidade dos resultados.

- Desativação de trilhas de auditoria no sistema eletrônico de captura de dados: Desativar as trilhas de auditoria, criando lacunas na supervisão dos registros.
- Fabricação de dados de treinamento: Criação de dados fictícios para fins de treinamento, ameaçando a confiabilidade das informações.
- Ter relatórios analíticos não oficiais: Utilização de relatórios não autorizados, questionando a precisão dos resultados.

Esses desafios exigem medidas rigorosas de controle e monitoramento para garantir a integridade e confiabilidade dos dados em toda a cadeia de produção e distribuição de medicamentos, preservando a segurança e a qualidade dos produtos farmacêuticos (SOLANKI *et al.*, 2022).

2.4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura bibliográfica científica com objetivo de realizar um mapeamento sobre o ALCOA+ que contemple a sua importância na preservação da integridade de dados no cenário industrial. Utilizando como fontes de pesquisa bases de dados eletrônica como *Pubmed*, *Google Acadêmico* e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), cuja abordagem é qualitativa descritiva. O levantamento bibliográfico tem como base publicações compreendidas entre os anos de 2000 e 2022, tendo as palavras-chaves: integridade de dados, ALCOA e indústria farmacêutica pesquisadas de forma individual e com diferentes combinações utilizando os operadores booleanos AND, OR e NOT.

Neste panorama, após a seleção dos artigos, foram estabelecidos como parâmetros de inclusão: busca prioritariamente nos idiomas inglês, português e espanhol, artigos científicos que fossem completos em formato eletrônico e de maneira gratuita, podendo conter artigos fora do recorte estabelecido de tempo, caso sejam de grande relevância para compreensão do contexto. Também foram incluídos como termos alternativos: ALCOA+ e GxP. Foram excluídos estudos duplicados, quando se havia acesso limitado na plataforma, relatos de caso e publicações anteriores ao ano 2000 e posteriores ao ano 2022.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na indústria farmacêutica, a origem dos dados é diversificada, incluindo estudos clínicos, operações de fabricação e testes de controle de qualidade, entre outras fontes. Esses dados desempenham um papel crucial nas submissões para registro de produtos às autoridades regulatórias e na tomada de decisões referentes ao controle operacional, sendo importante para aprovação de matéria-prima, qualidade dos medicamentos e liberação dos lotes produzidos. É fundamental garantir a rigorosa adesão às Boas Práticas de Fabricação, Boas Práticas de Laboratório e Boas Práticas Clínicas para manter a qualidade e a conformidade necessárias (BHADRASHETTE, 2018).

Em escala global, os medicamentos são considerados um dos principais meios terapêuticos e a indústria farmacêutica se destaca como uma das áreas fundamentais nos serviços de saúde de um país. Para produzir medicamentos em grande quantidade, é vital seguir padrões rigorosos para garantir a

qualidade dos fármacos e por consequência, a segurança dos pacientes (CORBILLON *et al.*, 2019).

É comum haver uma concepção equivocada onde as violações de integridade de dados resultam apenas de ações intencionais de fraude. Na realidade, a maioria desses problemas está relacionada a práticas inadequadas, comportamento organizacional deficiente e sistemas frágeis, que criam brechas para a manipulação dos dados. No entanto, as empresas têm a oportunidade de navegar por esse cenário desafiador de deficiências na integridade de dados ao adotar medidas comportamentais, processuais e técnicas fundamentais, o que pode resultar em melhorias significativas em seus sistemas (CHURCHWARD, 2015).

“Os registros precisam ser uma representação verdadeira dos fatos para serem precisos. Garantir que os registros sejam precisos é conseguido através de muitos elementos de um Sistema de Qualidade Farmacêutica robusto” (PIC/S, 2021). Isso pode ser composto por:

- Fatores relacionados com o equipamento, como qualificação, calibração, manutenção e validação.
- Políticas e procedimentos para controlar ações e comportamentos, incluindo procedimentos de revisão de dados para verificar a adesão aos requisitos processuais.
- Gestão de desvios, incluindo análise de causa raiz, avaliações de impacto e CAPA (Ação corretiva e ação de prevenção); evitando assim a recorrência do problema.
- Pessoal treinado e qualificado que compreenda a importância de seguir os procedimentos estabelecidos e documentar suas ações e decisões.

Juntos, esses elementos visam garantir a precisão das informações, incluindo os dados científicos, que são utilizados para tomar decisões críticas sobre a qualidade dos produtos e a perpetuação da integridade de dados.

De acordo com WHO (2016), a liderança desempenha um papel crucial na instauração e preservação de um compromisso abrangente de toda a empresa com a confiabilidade dos dados, considerando-a como um componente essencial dentro do sistema de gestão da qualidade, além de orientar e incentivar a sua equipe. A integridade inicia-se com o gerenciamento, que detém a responsabilidade total das operações técnicas e da alocação de recursos para garantir a qualidade requerida em todas as atividades operacionais de boas práticas. Isso implica na promoção de uma cultura voltada para a qualidade, na implementação de medidas organizacionais/técnicas e na busca contínua por melhorias.

A transparência e a manutenção de padrões consistentes são fundamentais para o sucesso da cultura do ALCOA+. Devem ser mantidas sem sacrificar uma abordagem autenticamente focada na qualidade, evitando se tornar excessivamente formal e burocrática. Confiar na equipe é parte integrante, mas isso não significa ignorar os riscos; é uma questão de demonstrar confiança, ao mesmo tempo em que se lida de maneira adequada com os desafios potenciais (CHAROO *et al.*, 2023).

Além disso, uma cultura de qualidade se estende para além das paredes da organização, alcançando os clientes. A satisfação do cliente é uma métrica crítica e um reflexo direto da dedicação da empresa à qualidade. Para fortalecer essa cultura, é necessário cultivar uma comunicação recíproca eficaz, equilibrando a delegação e a aceitação de responsabilidades. Todos devem estar alinhados com os objetivos, entendendo seu papel na realização das metas e colaborando de forma integrada para atingi-las. Essa abordagem colaborativa é o cerne de uma cultura de qualidade verdadeiramente eficaz e duradoura. Liderança, participação ativa e capacitação da equipe em todos os patamares da organização se unem para identificar e implementar melhorias sistemáticas na integridade dos dados, transformando boas práticas em ações automáticas e integradas (KUMAR, 2017).

Construção e promoção de uma cultura de excelência organizacional mesmo quando os controles estão estabelecidos e os colaboradores estão capacitados, é crucial para promover uma transformação no comportamento

geral da organização para garantir o sucesso dos objetivos (RATTAN, 2018). É importante que os membros da equipe compreendam plenamente o seu papel dentro do contexto das Boas Práticas de Fabricação e Documentação, reconhecendo o impacto dessas práticas na segurança e qualidade do produto. Além disso, é de suma importância que a liderança fortaleça os processos de comunicação bidirecional e estabeleça expectativas realistas para os funcionários, demonstrando confiança sem ignorar os riscos envolvidos e desencorajando práticas punitivas em relação a erros e desvios (BUHLMANN *et al.*, 2016).

Os seguintes controles mantêm a integridade dos dados como parte do ciclo de vida do sistema, sendo necessários para uma maior segurança:

a) Validação: A validação de sistemas informatizados é um processo crítico e abrangente que deve considerar plenamente o impacto desses sistemas na capacidade de cumprir os requisitos regulatórios estabelecidos. Isso inclui avaliar sua influência na precisão, confiabilidade, integridade, disponibilidade e autenticidade dos registros e assinaturas necessários. A abordagem para validação deve ser orientada por uma análise de risco fundamentada e bem documentada, com base em riscos que podem acometer os dados, levando em conta o potencial do sistema para influenciar a qualidade e a segurança do produto, bem como a integridade dos registros (KUMAR, 2017).

b) Trilhas de auditoria: É fundamental implementar um sistema de geração de registros de auditoria por meio de computador, contendo informações como data, hora e sequência de eventos. Esses registros são essenciais para assegurar a confiabilidade e a integridade das informações registradas (FDA, 2003). O emprego das trilhas de auditoria proporciona um meio de reconstituir aspectos relevantes das atividades de produção e coleta de dados. Uma trilha de auditoria segura, gerada por sistemas computacionais e com registro de data e horário, documenta a identidade, data e hora de inserções, modificações e exclusões de dados. Além de assegurar a integridade do registro eletrônico, evidenciam a autenticidade dos dados relevantes e garantem que os registros não foram manipulados ou removidos.

É fundamental que as informações originais não sejam encobertas pelo uso das trilhas de auditoria ou por outras medidas de segurança que capturem as atividades de registro eletrônico. Além de estarem prontamente acessíveis e serem submetidas a revisões regulares (GARCIA; TORRES, 2017).

c) Gestão de Riscos: A abordagem de gerenciamento de riscos deve ser aplicada em todas as fases do ciclo de vida do sistema informatizado, considerando a proteção do paciente, a preservação da integridade dos dados e a garantia da qualidade final do produto. As decisões relativas à extensão da validação e aos controles de integridade dos dados devem ser embasadas em uma avaliação de riscos justificada e devidamente documentada do sistema computadorizado (KUMAR, 2017).

d) Fornecedores e Prestadores de Serviços: Englobam-se como prestadores de serviços todas as partes que oferecem diversos serviços, seja contratada por uma empresa externa, para a própria empresa ou para uma divisão interna de serviços. A utilização de software fornecido por tais fornecedores apresenta desafios adicionais no que se refere à obtenção de evidências objetivas quanto à qualidade do software. Por isso, é necessário possuir um nível adequado de conhecimento para garantir confiança em sua precisão, consistência e confiabilidade quando utilizado por um usuário específico (KUMAR, 2017).

e) Armazenamento de Informações: O armazenamento de dados envolve qualquer dispositivo que registre (armazene) ou recupere (leia) informações (dados) de qualquer meio, incluindo o próprio meio de armazenamento. Após a inserção dos dados no dispositivo de armazenamento, é essencial garantir a integridade dos mesmos. As medidas de segurança, tanto lógicas quanto físicas, devem ser adequadas à importância do sistema computacional em questão. É crucial manter um registro de todas as alterações nos dados, incluindo o registro anterior, a identidade do responsável pela alteração e o momento em que ocorreu. Para mitigar o risco de perda de dados e assegurar a disponibilidade deles para os usuários, backups regulares devem ser realizados e armazenados em um local separado do armazenamento

principal. A eficácia dos processos de backup e restauração deve ser validada como parte da qualificação inicial (KUMAR, 2017).

f) Segurança: A implementação de medidas de segurança robustas em tecnologia da informação representa a estratégia primordial para salvaguardar a integridade dos registros eletrônicos. A implementação de controles de acesso aos registros é importante porque apenas pessoas autorizadas tem permissão para efetuar alterações em qualquer componente do sistema computadorizado, garantindo assim a segurança dos registros armazenados no sistema. É essencial estabelecer procedimentos bem definidos nos níveis de rede e aplicação para gerir a emissão, cancelamento e modificação de autorizações relacionadas à inserção e alteração de registros, incluindo o gerenciamento de senhas. Após a validação inicial, é crucial realizar revisões periódicas. Os registros eletrônicos devem ser adequadamente verificados, armazenados, copiados e arquivados durante as revisões regulares, garantindo sua acessibilidade, legibilidade e precisão. A saída de backup deve ser minuciosamente verificada para assegurar a exatidão dos dados contidos na trilha de auditoria (KUMAR, 2017).

Quando um registro é excluído antes de atingir a data de retenção planejada, é fundamental manter um registro de auditoria da exclusão até o final do período de retenção autorizado. Todas as tentativas de acesso não autorizado ao sistema computadorizado ou aos dispositivos de armazenamento de dados devem ser registradas. (KUMAR, 2017)

g) Gerenciamento de desvios: Eventos como documentação incorreta, erros de dados, operação imprópria e falhas na interface de componentes do sistema computadorizado podem impactar a operação eficaz do sistema. Esses eventos são considerados não conformidades e devem ser minuciosamente documentados para avaliação e análise, visando identificar a causa raiz e conduzir uma avaliação de impacto. É essencial iniciar uma ação corretiva e preventiva (CAPA) adequada para evitar a recorrência desses incidentes (KUMAR, 2017).

h) Assinatura Eletrônica: É possível aplicar assinaturas eletrônicas nos registros eletrônicos, sendo vital que essas assinaturas estejam sempre associadas ao seu respectivo registro, para identificação; incluindo a data e hora de aplicação (KUMAR, 2017).

i) Impressoras com Balanças: Quando ocorrerem pesagens no laboratório como parte da análise, é necessário utilizar impressoras para registrar os dados brutos de forma associada, contendo as devidas assinaturas, datações. É essencial proteger as impressoras para evitar qualquer manipulação que possa alterar a data e a hora registradas. Além disso, nos casos de impressões em folhas termossensíveis, deve-se fazer uma xerox para que os dados permaneçam duradouros e visíveis durante o passar do tempo (KUMAR, 2017).

j) Revisão Independente de Registros: Após a realização da análise da amostra, é altamente recomendável que os dados brutos, na forma de cópias impressas, sejam submetidos a uma revisão independente por uma equipe experiente. Essa revisão tem o objetivo de garantir a correção de possíveis erros, precisão e rastreabilidade dos dados em comparação com os registros eletrônicos. Deve existir um procedimento documentado que descreva o processo de revisão detalhadamente e aprovação de dados, incluindo os dados brutos. A revisão dos dados deve abranger também uma análise dos metadados relevantes, incluindo trilhas de auditoria. Todo o processo de revisão de dados deve ser devidamente documentado, visando a rastreabilidade e controle do processo (KUMAR, 2017).

k) Auditoria Interna: A verificação da integridade dos dados deve ser um elemento integrado ao processo de auditoria interna, sendo conduzida em intervalos periódicos para revisar os registros, garantindo sua conformidade com os procedimentos estabelecidos e a integridade das informações. É importante que as organizações levem a sério possíveis problemas de integridade de dados, incorporando avaliações de integridade de dados em seus programas de supervisão de garantia de qualidade e, em alguns casos, estabelecendo um departamento especializado em integridade de dados. Algumas empresas, mesmo estando em conformidade com os regulamentos,

adotam tais práticas independentemente de existirem ou não preocupações de conformidade iminentes (FDA, 2014).

l) A capacitação dos colaboradores nas empresas farmacêuticas representa uma parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF), abrangendo a redução de erros, engajamento profissional, habilidades de resolução e prevenção de questões, aprimoramento da motivação e eficiência na comunicação. Os desdobramentos desse investimento em treinamento refletem-se na elevação da qualidade dos produtos, no aumento da produtividade e na mitigação de despesas operacionais. A conscientização dos funcionários é algo importante para que possam compreender e contribuir para um objetivo em comum e relatarem quaisquer preocupações antes que evoluam para problemas significativos. Proporcionando treinamento aos auditores internos para que compreendam o que procurar ao identificar deficiências e divergências na integridade dos dados. Sendo necessário capacitações, manuais de ensino, treinamentos para que todos possuam as mesmas informações (de acordo com seu cargo) e direções para execução (PALMISANO, 2004).

A preservação da integridade dos dados começa com a iniciativa individual de cada colaborador, que assume a responsabilidade e o compromisso com a documentação e dados, seja em formatos físicos ou digitais. É indispensável estabelecer e promover os padrões éticos de conduta da empresa, assegurando que cada colaborador atue com integridade no desempenho de suas atividades. Cada membro da equipe deve compreender a importância de identificar e comunicar às lideranças eventuais irregularidades caso os procedimentos não sejam seguidos. Os colaboradores devem possuir aptidões para conduzir procedimentos utilizando as tecnologias e sistemas de dados estabelecidos. No entanto, é igualmente essencial que todos os membros da equipe, independentemente de seu nível na organização, estejam familiarizados com os princípios das Boas Práticas de Documentação e compreendam plenamente sua influência sobre os dados (BUHLMANN *et al.*, 2016).

A literatura revisada destaca também os principais elementos para prevenir e corrigir violações dos princípios de Integridade de Dados, que são delineados da seguinte forma:

Uma gestão efetiva de um sistema farmacêutico de qualidade em conformidade demanda a identificação dos pontos sensíveis dos dados e uma abordagem estruturada para gerenciar os riscos associados. O volume considerável de dados gerado e analisado nesse contexto exige uma análise cuidadosa, pois diferentes tipos de dados podem ter impactos variados na qualidade dos produtos (RATTAN, 2018). Assim sendo, é crucial direcionar os esforços e recursos dedicados à governança desses dados com base em avaliações de risco. Essas avaliações devem considerar a susceptibilidade dos dados a possíveis modificações, exclusões inadvertidas ou ações intencionais (KUMAR, 2017).

Dentro do âmbito das BPF, é de suma importância que os processos sejam planejados de maneira a assegurar a precisão, confiabilidade e uniformidade dos dados gerados. Durante a validação dos processos, avalia-se a capacidade dos sistemas, sendo eles manuais ou eletrônicos, para atender aos requisitos estipulados ao longo do ciclo de vida dos dados. Nesse contexto, a validação e a qualificação emergem como etapas essenciais para assegurar a Integridade de Dados, sendo melhor haver uma prevenção de problemas ao invés de enfrentar medidas corretivas (KUMAR, 2017).

Considerando que os registros são originados a partir de processos validados, torna-se essencial documentar e revisar todas as modificações realizadas nas informações. A implementação de trilhas de auditoria possibilita a reconstrução minuciosa de eventos relevantes relacionados à fabricação e coleta de dados, proporcionando uma visão detalhada das atividades (MCDOWALL, 2017).

Certifique a validação de seus sistemas computacionais - A validação de software oferece uma base documentada para assegurar que um processo específico gere de forma consistente um produto que atenda aos critérios de qualidade e especificações previamente estabelecidas. Para garantir a

validação efetiva do seu sistema, é crucial colaborar com fornecedores que ofereçam suporte para validação (GARCIA; TORRES, 2017).

Backup e Recuperação: Um backup refere-se a uma reprodução de um ou mais arquivos eletrônicos produzida como precaução contra a perda ou inutilização dos dados originais ou do sistema (como em casos de falha do sistema ou corrupção de um disco). Constitui-se como uma réplica exata dos dados originais, mantida de maneira segura ao longo de todo o período de retenção de registros (AHMAD *et al.*, 2018). A implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade com Procedimentos Operacionais Padrão (SOPs) aprimora a qualidade do processo, controlando-o de maneira sistemática. É crucial desenvolver e aderir a procedimentos eficazes para garantir uma clara responsabilidade dos SOPs. Estes devem ser redigidos de forma clara e objetiva, definindo responsabilidades e fornecendo instruções claras aos usuários (GARCIA; TORRES, 2017).

Administração de riscos - A gestão de riscos deve ser integrada ao longo de todo o ciclo de vida do sistema de informação, levando em consideração a segurança do paciente, a integridade dos dados e a qualidade do produto. As decisões referentes à abrangência da validação e aos controles de integridade devem ser fundamentadas em uma avaliação de riscos justificada e devidamente registrada do sistema computadorizado (GARCIA; TORRES, 2017).

“Os registros precisam ser uma representação verdadeira dos fatos para serem precisos. Garantir que os registros sejam precisos é conseguido através de muitos elementos de um Sistema de Qualidade Farmacêutica robusto” (PIC/S, 2021). Isso pode ser composto por:

- Fatores relacionados com o equipamento, tais como qualificação, calibração, manutenção e validação informática.
- Políticas e procedimentos para controlar ações e comportamentos, incluindo procedimentos de revisão de dados para verificar a adesão aos requisitos processuais

- Gestão de desvios, incluindo análise de causa raiz, avaliações de impacto e CAPA (Ação corretiva e ação de prevenção); evitando a recorrência do problema e a solucionar a questão já existente.
- Pessoal treinado e qualificado que compreenda a importância de seguir os procedimentos estabelecidos e documentar suas ações e decisões.

Juntos, esses elementos visam garantir a precisão das informações, incluindo os dados científicos, que são utilizados para tomar decisões críticas sobre a qualidade dos produtos e a perpetuação da integridade de dados.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A integridade de dados é uma preocupação fundamental na indústria farmacêutica, assegurando que as informações sejam precisas, consistentes e confiáveis. Nesse contexto, o sistema ALCOA+ emerge como uma abordagem fundamental, oferecendo contribuições significativas para fortalecer a integridade dos dados, adotando princípios que abrangem atribuíbilidade, legibilidade, contemporaneidade, originalidade, precisão, consistência.

A visibilidade crescente do tema está associada ao aumento das ações regulatórias devido ao crescente número de violações relacionadas à Integridade de Dados. O presente trabalho destaca o potencial de pesquisas na área, visando uma melhor compreensão das expectativas dentro do cenário industrial. É evidente que infrações aos princípios de Integridade de Dados tem efeitos prejudiciais no Sistema de Qualidade Farmacêutica, comprometendo a confiança de agências regulatórias, pacientes e causando impactos negativos nos negócios das empresas e acima de tudo, na saúde dos pacientes.

Em síntese, o sistema ALCOA+ desempenha um papel crucial na garantia da integridade de dados na indústria farmacêutica, contribui para um ambiente mais confiável, transparente e em conformidade com as regulamentações. A implementação efetiva do ALCOA+ não apenas fortalece a qualidade dos dados, mas também eleva os padrões éticos e de conformidade na indústria farmacêutica, reforçando a confiança dos reguladores e do público em geral.

De acordo com os trabalhos consultados para a construção do trabalho, a implantação do ALCOA+ se caracteriza por estabelecer padrões rigorosos para garantir a integridade e confiabilidade dos dados em ambientes regulamentados, como na indústria farmacêutica; essa abordagem visa evitar práticas que possam comprometer a qualidade e a confiabilidade dos dados, como manipulação inadequada, falsificação ou perda de informações. A implementação bem-sucedida do ALCOA+ requer políticas claras, treinamento adequado para os envolvidos e o uso de tecnologias apropriadas para garantir a integridade dos dados ao longo do tempo.

A construção de uma cultura de excelência organizacional é vital, permeando todos os aspectos da organização. Controles como validação de sistemas, trilhas de auditoria, gestão de riscos e auditorias internas são essenciais para preservar a integridade dos registros eletrônicos. Incluindo políticas e procedimentos claros que orientem a ação dos profissionais, sistemas tecnológicos robustos que suportem a geração e armazenamento de registros conforme os padrões estabelecidos, e treinamento contínuo para garantir que a equipe compreenda e adote as práticas necessárias. Além disso,

uma cultura organizacional comprometida com a qualidade, transparência e conformidade é fundamental para o sucesso da implantação do ALCOA+. A liderança desempenha um papel central na promoção e manutenção desses padrões, assegurando a aderência contínua aos princípios do ALCOA+ em todas as atividades relacionadas aos dados.

5. REFERÊNCIAS

AHMAD, S. *et al.* Importance of data integrity & its regulation in pharmaceutical industry. **The Pharma Innovation**, p. 306-313, 20 dez. 2018. Disponível em: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2019/vol8issue1/PartF/8-1-44-870.pdf> Acesso em: 8 set. 2023.

BELTRÃO, PATRICK DOS SANTOS. **Ganhos regulatórios para o Brasil frente à inclusão da ANVISA no ICH: Uma análise no período de 2019 a 2021**. 39 p. Trabalho de Conclusão do Curso (Bacharelado em Farmácia) - Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2022. Acesso: 22 out. 2023.

BHADRASHETTE, M. S. Overview of Data Integrity issues in the Pharmaceutical Industry. **Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.**, v. 50; n. 2; p. 95-101, 2018. Disponível em: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v50-2/14.pdf>. Acesso em: 13 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 301, DE 21 DE AGOSTO DE 2019. **Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/pnpmf/orientacao-ao-prescritor/Publicacoes/resolucao-rdc-no-301-de-21-de-agosto-de-2019.pdf/view> Acesso: 23 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 658, DE 30 DE MARÇO DE 2002. **Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>. Acesso: 30 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional da Vigilância Sanitária. **Guia de Validação de Sistemas Computadorizados.** Brasília, Abril/2010. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5846922/Guia+n%C2%BA+33%C+vers%C3%A3o+1+-+Guia+para+Valida%C3%A7%C3%A3o+de+Sistemas+Computadorizados/9db5c8fe-3253-4d72-ac69-0c1e75bbf90e>. Acesso em: 8 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 204, DE 14 DE NOVEMBRO DE 2006. **Insumos Farmacêuticos a serem utilizados na fabricação de medicamentos e na manipulação de medicamentos.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/res0204_14_11_2006.html. Acesso: 30 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 134, DE 13 DE JULHO DE 2001. **Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos.** Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2001/rdc0134_13_07_2001.html. Acesso: 30 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 210, DE 04 DE AGOSTO DE 2003. **Atualização das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0210_04_08_2003.html. Acesso em: 30 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 249, DE 13 DE SETEMBRO DE 2005. **Atualização das Boas Práticas de Fabricação de Produto Intermediário e Insumo Farmacêutico**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/rdc0249_13_09_2005.html. Acesso em: 30 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 69, DE 8 DE DEZEMBRO DE 2014. **Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos**. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3637364/RDC_69_2014_.pdf/4e1c3d6d-120f-4801-b06f-cff4b242bbd0. Acesso: 30 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 654, DE 24 DE MARÇO DE 2022. **Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos**. Disponível em: <https://in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-654-de-24-de-marco-de-2022-389601249>. Acesso: 30 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010. **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html. Acesso: 30 set. 2023.

BUHLMANN, B. *et al.* PDA Points To Consider: Fundamental Concepts in Data Integrity. **PDA J Pharm Sci Technology**, p. 482-488, 10 set. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436430/>. Acesso em: 29 out. 2023. DOI 10.5731/pdajpst.2016.007062.

CALIXTO, J. JACOB, M.. Integridade de Dados: Guia Sindusfarma para a Indústria Farmacêutica. 1. ed., 2017. ISBN 978-85-60162-58-1. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/publicacoes/exibir/11055-integridade-de-dados-guia-sindusfarma-para-a-industria-farmaceutica>. Acesso em: 5 out. 2023.

CARVALHO, B. B. **Boas práticas de integridade de dados em registros eletrônicos gerados em sistemas computadorizados de equipamentos analíticos**: uma proposta para os laboratórios de pesquisa científica experimental da Fiocruz. 2021. 169 p. Dissertação de Pós-graduação (Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/50640/bruno_bezerra_carvalho_ensp_mest_2021.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 29 out. 2023.

21 CFR PART 211 (CODE OF FEDERAL REGULATIONS). Part 211-Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. 2017. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/compare/2017-01-17/to/2017-01-16/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>. Acesso em: 4 out. 2023.

CHAROO, N. A. *et al.* Data integrity issues in pharmaceutical industry: Common observations, challenges and mitigations strategies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 631, p. 1-11, 25 jan. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122503>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517322010584>. Acesso em: 7 set. 2023.

CHOUDHARY, A. ALCOA in Pharmaceuticals: a necessary tool for quality. **Pharmaceuticals Guidelines**, 2018. Disponível em: <https://www.pharmaguideline.com/2017/05/alcoa-in-pharmaceuticals-necessary-tool.html>. Acesso em: 02 out. 2023.

CHURCHWARD, D. **Good Manufacturing Practice (GMP) data integrity: a new look at an old topic, part 1**. 25 jun. 2015. Disponível em: Good Manufacturing Practice (GMP) data integrity: a new look at an old topic, part 1 - MHRA Inspectorate (blog.gov.uk). Acesso em: 12 out. 2023

CINTRA, L. P. *et al.*, Indústria 4.0 e transformação digital: uma discussão conceitual, sob perspectiva neoschumpeteriana, que inclui políticas de CT&I e catch up. **E&G Economia e Gestão**, Belo Horizonte, v. 19, n. 54, p. 114-32, Set./Dez. 2019. Disponível em: <http://periodicos.pucminas.br/index.php/economiaegestao/article/view/19244/>. Acesso em: 10 set. 2023.

CORBILLÓN, L. M., *et al.* Los sistemas computadorizados: la industria farmacéutica y sus regulaciones. **Revista Cubana de Ingeniería**, v. 10, n. 3; p. 27-33, 2019. Disponível em: <https://rci.cujae.edu.cu/index.php/rci/article/view/728>. Acesso em: 03 out. 2023.

(CRF-SP). Conselho Regional de Farmácia. **Combate à Falsificação e Roubo de Medicamentos**: Manual de Orientação do Farmacêutico, 2012. Disponível em: https://www.crfsp.org.br/documentos/materiaistecnicos/Combate_Falsificacao_e_Roubo_de_Medicamentos.pdf. Acesso em: 8 set. 2023.

CUOGO, F. C. O reflexo da terceira revolução industrial no desenvolvimento tecnológico e sua relação com a educação a distância. 2012. 70 f. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. 2012. Disponível em: <https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/handle/123456789/2832> Acesso em: 13 de set. 2023.

DURÁ, M. *et al.* Towards a Computational Approach for the Assessment of Compliance of ALCOA+: Principles in Pharma Industry. **Stud Health Technol Inform**, p. 755-759, 25 maio 2022. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35612198/>. Acesso em: 4 out. 2023. DOI 10.3233/SHTI220578.

EMA (European Medicines Agency). Good Manufacturing Practice (GMP). **Public Health**. v. 4, 2011. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en. Acesso em: 20 set. 2023.

ERNST & YOUNG. Analyzing the State of Data Integrity Compliance in the Indian Pharmaceutical Industry. India, 2015. Disponível em: <https://rx-360.org/wp-content/uploads/2018/08/ey-data-integrity-compliance-in-the-pharma-industry.pdf>. Acesso em: 5 set 2023.

FDA - Food and Drug Administration. **GUIDANCE DOCUMENT**. 21 nov. 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/inspection-observations>. Acesso em: 6 out. 2023.

FDA - Food and Drug Administration. Guidance document: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application. Set. 2003. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>. Acesso em: 06 out. 2023.

FDA - Food and Drug Administration. Guidance for Industry, p. 1-13, abr. 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Data-Integrity-and-Compliance-With-Current-Good-Manufacturing-Practice-Guidance-for-Industry.pdf>. Acesso em: 27 set. 2023.

FDA - Food and Drug Administration and Global Regulatory Guidance. **IVT Institute of Validation Technology**, p. 1-6, 1 out. 2014. Disponível em: <https://rx-360.org/wp-content/uploads/2018/08/IVT-Network-Data-Integrity-FDA-and-Global-Regulatory-Guidance-2014-11-03.pdf>. Acesso em: 5 out. 2023.

FREEMAN, C., LOUÇÃ, F. As time goes by: from the Industrial Revolutions to the information Revolution. Oxford University: 2002. 407 p. ISBN 019925105-3. Disponível em: <http://digamo.free.fr/astimego.pdf>. Acesso em: 3 out. 2023.

GARCIA, O., TORRES, E. Data Integrity Implementation Strategy for Pharma Industry. Polytechnic University of Puerto Rico, 2017, p. 1-7. Disponível em: https://prcrepository.org/xmlui/bitstream/handle/20.500.12475/399/Articulo%20Final_Osvaldo%20Cadiz.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 8 set. 2023.

GUERRA, B. O que é integridade de dados e por que ela é importante? **Inteligência de Negócios**, 2020. Disponível em: <https://blog.in1.com.br/o-que-%C3%A9-integridade-de-dados-e-por-que-ela-%C3%A9-importante>. Acesso em: 14 set 2023.

HAUKILAHTI, A. **Identifying Data Integrity Risks in Regulated Environment Using Process Mapping**. 2020. 82 p. Tese de Mestrado em Engenharia Química - Lappeenranta-Lahti University of Technology LUT, 2020. Disponível em: <https://lutpub.lut.fi/handle/10024/160885>. Acesso em: 29 set. 2023.

KUMAR, J. Strategy to avoid data integrity issues in pharmaceutical industry. **The Pharma Innovation**, Nirma University, India, p. 110-115, 19 jan. 2017. Disponível em: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2017/vol6issue2/PartB/6-2-6-428.pdf>. Acesso em: 5 set. 2023.

LALLAS, E. N. *et al.* An SQWRL-Based Method for Assessing Regulatory Compliance in the Pharmaceutical Industry. **MDPI**, p. 1-20, 28 out. 2022. DOI <https://doi.org/10.3390/app122110923>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/21/10923>. Acesso em: 29 ago. 2023.

LEAL, F. *et al.* Smart Pharmaceutical Manufacturing: Ensuring End-to-End Traceability and Data Integrity in Medicine Production. **Elsevier**, Big Data Research, v. 24, p. 1-12, mar. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bdr.2020.100172>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221457962030040X>. Acesso em: 7 set. 2023.

LEONARDI, E.; MATOS, J. Por que a qualidade dos medicamentos depende da integridade de dados. **ICTQ**, 2020. Disponível em: <https://www.ictq.com.br/industria-farmaceutica/1022-por-que-a-qualidade-dos-medicamentos-depender-da-integridade-de-dados> Acesso em: 5 set 2023.

LEONELLI, S. What Counts as Scientific Data? A Relational Framework. **Philosophy of Technology**, Cambridge University, v. 82, n. 5, p. 810-821, 1 jan. 2022. DOI [10.1086/684083](https://doi.org/10.1086/684083). Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/philosophy-of-science/article/what-counts-as-scientific-data-a-relational-framework/33A05C7F71958D1FEC37AE89C2866A72>. Acesso em: 7 set. 2023.

MCDOWALL, RD. Why Is My Application's Audit Trail Rubbish?. **Spectroscopy**, v. 32, n. 11, p. 24-27, 1 nov. 2017. Disponível em: <https://www.spectroscopyonline.com/view/why-my-application-s-audit-trail-rubbish-0>. Acesso em: 26 set. 2023.

MCMANUS, D.; NAUGHTON, B. D. A systematic review of substandard, falsified, unlicensed and unregistered medicine sampling studies: a focus on context, prevalence, and quality. **BMJ Global Health**, v. 5, p. 1-5, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://gh.bmj.com/content/5/8/e002393>. Acesso em: 29 out. 2023. DOI: [10.1136/bmjgh-2020-002393](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002393).

MHRA - MEDICINES & Healthcare products Regulatory Agency:

GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry, Julho/2016. 14 p. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-gxp-data-integrity-definitions-and-guidance-for-industry>. Acesso em: 02 out. 2023.

MHRA - MEDICINES & Healthcare products Regulatory Agency: 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions, Março/2018. 21 p. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5aa2b9ede5274a3e391e37f3/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf. Acesso em: 12 out. 2023.

NASH, R. A.; WACHTER, A. H. Pharmaceutical Process Validation: An International. Edição 3. 27 mar 2003. Disponível em: <https://handoutset.com/wp-content/uploads/2022/07/Pharmaceutical-Process-Validation-An-International-Third-Edition-Drugs-and-the-Pharmaceutical-Sciences-Robert-A.-Nash-Alfred-H.-Wachter.pdf>. Acesso em: 14 set. 2023.

PALMISANO, A. et al. Gestão da qualidade: tópicos avançados. São Paulo. **Pioneira Thomson Learning**. Acesso em: 11 nov. 2004. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001730085> Acesso em: 01 out. 2023.

PÉREZ, J. R. Maintaining Data Integrity. Avoiding regulator scrutiny in the medical products industry. Março, 2017. Disponível em: <http://asq.org/quality-progress/2017/03/data-quality/field-notes-maintaining-data-integrity.html>. Acesso em: 4 out 2023.

PIC/S Secretariat. GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS. Pic/s guidance, p. 1-63, 1 jul. 2021. Disponível em: <https://picscheme.org/docview/4234>. Acesso em: 31 ago. 2023.

PINOCHET, L. *et al.* Inovações e tendências aplicadas nas tecnologias de informação e comunicação na gestão da saúde. **Revista de Gestão em Sistemas de Saúde**: v. 3, n. 2, dez 2014. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/revistargss/article/view/12718>. Acesso em: 14 set 2023. DOI: <https://doi.org/10.5585/rgss.v3i2.88>

RATTAN, A. K. "Data Integrity: History, Issues, and Remediation of Issues". **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, vol. 72, no 2, março de 2018, p. 105–116. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158286/> Acesso em: 02 out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2017.007765>

RIEDL, D. H.; DUNN, M. K. Quality assurance mechanisms for the unregulated research environment. **Trends in Biotechnology**: v. 31, n. 10, p. 552-54, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24054820/>. Acesso em: 17 out 2023. DOI: 10.1016/j.tibtech.2013.06.007.

SHAH, D. B. *et al.* Exploring the Data Integrity Ordinance in Pharmaceutical Domain. **Journal of young pharmacists**, v. 14, n. 4, p. 377-381, 21 nov. 2022. DOI <https://dx.doi.org/10.5530/jyp.2022.14.76>. Disponível em: <https://jyoungpharm.org/5935/>. Acesso em: 4 set. 2023.

SOARES NETO, R. N. A. Revolução informacional, novas tecnologias e consumo imediatista. **Cadernos de Campo: Revista de Ciências Sociais**: n. 16, p. 111-24, 2012. Disponível em: <https://periodicos.fclar.unesp.br/cadernos/article/view/7319/5181>. Acesso em: 14 out. 2023.

SOLANKI, D. *et al.* Data Integrity: A cornerstone for compliance. **International Journal of Multidisciplinary Research and Growth Evaluation**, v. 3, p. 594-602, 12 abr. 2022. Disponível em: <https://www.allmultidisciplinaryjournal.com/uploads/archives/626B7750024971651210064.pdf>. Acesso em: 4 set. 2023.

THE GENERIC Drug Scandal. **The New York Times**, 2 out. 1989. Seção A, p. 18. Disponível em: <https://www.nytimes.com/1989/10/02/opinion/the-generic-drug-scandal.html>. Acesso em: 6 set. 2023.

VIEIRA, E. A percepção da informação e da sua relevância no cenário institucional: sob a perspectiva de gestores e líderes. **Cadernos EBAPE.BR**, Rio de Janeiro, v. 12, n. Especial, p. 533 a 552, 2014. Disponível em: <https://periodicos.fgv.br/cadernosebape/article/view/9085>. Acesso em: 1 out. 2023.

VILLAÇA, M. V. M.; SILVEIRA, J. L. Uma breve história do controle automático. **Revista Ilha Digital**, Santa Catarina, v. 4, p. 3-12, 2013. Disponível em: <https://ilhadigital.florianopolis.ifsc.edu.br/index.php/ilhadigital/article/view/49/44>. Acesso em: 4 out. 2023.

WHO - World Health Organization. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 5 Guidance on good data and record management practices, 2016. Disponível em: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO_TRS_996_annex05.pdf. Acesso em: 11 set 2023.

WOOLEN, S. W. Data Quality and the Origin of ALCOA, p. 1-5, 2010. Disponível em: <https://rx-360.org/wp-content/uploads/2018/08/Data-Quality-and-the-Origin-of-ALCOA-by-Stan-Woolen-2010.pdf>. Acesso em: 10 set. 2023.

ZAPPAROLLI, F. **Boas Práticas de Documentação e Integridade de Dados no Sistema de Gestão da Qualidade**: uma questão nova para a indústria farmacêutica? 2020. 39 p. Trabalho de Conclusão do Curso (Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. Disponível em:

<https://repositorio.usp.br/directbitstream/b9c2983c-e2e0-4e5a-bdec-9991b22639ac/3061581.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2023.