

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CARLOS HENRIQUE DA SILVA
JANAINA MARIA DOS SANTOS
MARÍLIA FIGUEIRÔA DA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DA INTEGRIDADE DE DADOS
NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

RECIFE
2024

CARLOS HENRIQUE DA SILVA

JANAINA MARIA DOS SANTOS

MARÍLIA FIGUEIROA DA SILVA

A IMPORTÂNCIA DA INTEGRIDADE DE DADOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador (a): Profº MSc. Dayvid Batista da Silva

RECIFE

2024

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Laís Cardoso, CRB-4/PE-1753/P.

S586i Silva, Carlos Henrique da.
A importância da integridade de dados na indústria farmacêutica /
Carlos Henrique da Silva, Janaina Maria dos Santos, Marília Figueirôa
da Silva. - Recife: Edição do Autor, 2024.
41p. : il. color.

Orientador(a): Me. Dayvid Batista da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso - Centro Universitário Brasileiro –
Unibra. Curso Graduação em Bacharel em Farmácia, 2024.

Inclui Referências.

1. Qualidade. 2. Medicamentos. 3. Segurança. I. Santos, Janaina
Maria dos. II. Silva, Marília Figueirôa da. III. Centro Universitário
Brasileiro - Unibra. IV. Título.

CDU: 615

CARLOS HENRIQUE DA SILVA

JANAINA MARIA DOS SANTOS

MARÍLIA FIGUEIROA DA SILVA

A IMPORTÂNCIA DA INTEGRIDADE DE DADOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador - Profº MSc. Dayvid Batista da Silva

Examinador 1 – Profº Dr. Caio César da Silva Guedes

Examinador 2 – Profº Msc. Williana Torres Vilela

Nota: _____

Data: ____/____/____

Dedicamos esse trabalho aos nossos familiares e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por nos dar determinação, força e saúde nesses cinco anos de graduação.

Aos professores que tivemos em nossa trajetória, que contribuíram para a nossa formação. Em especial ao Profº MSc. Dayvid Batista da Silva, por nos dar a orientação necessária que necessitamos para elaboração do presente trabalho.

“O sucesso é a soma de pequenos
esforços repetidos dia após dia.”

(Robert Collier)

RESUMO

A integridade de dados desempenha um papel fundamental na indústria de medicamentos, onde a qualidade e a precisão das informações são essenciais para garantir a segurança e eficácia dos produtos. Em um setor altamente regulamentado, como a indústria farmacêutica, a integridade dos dados é crucial para cumprir as exigências das agências reguladoras e garantir a confiabilidade dos medicamentos fabricados. Este trabalho tem por objetivo expor a importância da integridade de dados na indústria farmacêutica, foi realizada uma revisão do tipo descritiva da literatura, artigos científicos foram incluídos na pesquisa, obtidos de bases de dados eletrônicos de site e revistas como: Scielo, Google Acadêmico, ANVISA e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Buscando informações por meio de palavras chaves como: Integridade de dados, indústria farmacêutica, boas práticas de documentações e boas práticas de fabricação de medicamentos. Conforme os resultados, a integridade dos dados assegura que todas as informações relacionadas ao desenvolvimento, fabricação, controle de qualidade e distribuição de medicamentos sejam precisas, completas e consistentes. Isso é vital para garantir a qualidade dos produtos e para proteger a segurança dos pacientes. Além disso, a integridade dos dados é essencial para prevenir fraudes e falsificações, garantindo a legitimidade dos registros e dos resultados dos testes. Também desempenha um papel importante na tomada de decisões, fornecendo dados confiáveis para orientar o desenvolvimento de novos medicamentos, otimizar processos de fabricação e garantir a conformidade com as regulamentações.

Palavras-chave: Qualidade; Medicamentos; Segurança.

ABSTRACT

Data integrity plays a fundamental role in the pharmaceutical industry, where the quality and accuracy of information are essential to ensure the safety and effectiveness of products. In a highly regulated sector such as the pharmaceutical industry, data integrity is crucial to comply with the requirements of regulatory agencies and ensure the reliability of manufactured medicines. This work aims to expose the importance of data integrity in the pharmaceutical industry, a descriptive review of the literature was carried out, scientific articles were included in the research, obtained from electronic website databases and magazines such as: Scielo, Google Scholar, ANVISA and Virtual Health Library (VHL). Searching for information using key words such as: Data integrity, pharmaceutical industry, good documentation practices and good medicine manufacturing practices. According to the results, data integrity ensures that all information related to the development, manufacturing, quality control and distribution of medicines is accurate, complete and consistent. This is vital to ensure product quality and protect patient safety. Furthermore, data integrity is essential to prevent fraud and falsification, ensuring the legitimacy of records and test results. It also plays an important role in decision-making, providing reliable data to guide the development of new medicines, optimize manufacturing processes and ensure regulatory compliance.

Keywords: Quality; Medicines; Security.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Linhas de produção manuais.....	17
Figura 2. Equipamentos e EPIs usados atualmente na indústria farmacêutica	18
Figura 3. Conceitos do ALCOA Integridade de Dados.	20
Figura 4. Conceitos do ALCOA + Integridade de Dados	21
Figura 5. Fluxograma de seleção de artigos.....	28

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1. Conceitos do ALCOA utilizados na indústria farmacêutica.	20
Quadro 2. Conceitos do ALCOA + utilizados na indústria farmacêutica.	21
Quadro 3. Caracterização dos artigos selecionados para o estudo.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SGD - Sistema de Gerenciamento de Dados

BPF - Boas Práticas de Fabricação

FDA - Food and Drug Administration

EMA - European Medicines Agency

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ALCOA - Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original, Preciso

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

POP - Procedimento Operacional Padrão

BPD - Boas Práticas de Documentação

LIMS - Sistemas de Gerenciamento de Laboratório

BPL - Boas Práticas de Laboratório

ID - Integridade de Dados

CAPA - Ação Corretiva e Preventiva

BVS - Biblioteca Virtual de Saúde

SCIELO - Scientific Electronic Library Online

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 <i>Objetivo geral.....</i>	15
2.2 <i>Objetivos específicos.....</i>	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1 <i>Indústria Farmacêutica.....</i>	16
3.2 <i>Integridade de Dados.....</i>	19
3.3 <i>Integridade de dados na Indústria Farmacêutica.....</i>	23
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	27
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	28
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
7 REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica desempenha um papel importante na sociedade, fornecendo medicamentos essenciais para prevenir, tratar e controlar doenças. Sua importância é evidente na melhoria da qualidade de vida, aumento da expectativa de vida e redução da mortalidade por meio do desenvolvimento e produção de medicamentos inovadores. Além disso, esse setor contribui significativamente para a economia, gerando empregos, investindo em pesquisa e desenvolvimento, e impulsionando a inovação tecnológica. A capacidade de produzir medicamentos seguros e eficazes é fundamental para a saúde pública, o funcionamento do sistema de saúde e o bem-estar geral da população (Corbillon, *et al.*, 2019).

Dessa forma, diversos processos industriais podem ser visto da produção até a disponibilização desses medicamentos para o consumo diário, no entanto, vale ressaltar que esses processos precisam estar em consonância com o que é preconizado pelos órgãos reguladores da indústria farmacêutica (ANVISA, 2022). Diante desses processos, surge a integridade de dados que se refere à qualidade dos dados, garantindo que eles sejam precisos, completos, confiáveis e consistentes desde a sua criação até o momento em que são utilizados para tomada de decisões ou análises, ela fundamental em diversas áreas, incluindo na indústria farmacêutica. Em um contexto mais técnico, pode se referir à proteção contra alterações não autorizadas, corrupção ou perda de dados (Bhadrashette, 2020).

Os dados precisos e confiáveis são essenciais para o controle de qualidade durante o processo de fabricação de medicamentos. Isso inclui monitoramento e análise de dados relacionados à pureza, potência, estabilidade e outros parâmetros críticos para garantir que os medicamentos atendam aos padrões de qualidade exigidos, uma das ferramentas para garantir esse processo é o sistema de gerenciamento de dados (SGD), sistemas informatizados projetados para coletar, armazenar, gerenciar e analisar dados relacionados à fabricação e controle de qualidade de medicamentos. Esses sistemas garantem a integridade dos dados por meio de controles de acesso, registros auditáveis e funcionalidades para proteção contra alterações não autorizadas (Kumar, 2022).

Na indústria de medicamentos, a integridade de dados é uma área regulamentada e diversas agências governamentais têm diretrizes específicas para

garantir que os dados relacionados à fabricação, controle de qualidade e ensaios clínicos sejam confiáveis, como as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e as diretrizes da FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos, que exigem que as empresas farmacêuticas mantenham registros precisos e completos de todas as atividades relacionadas à fabricação e controle de qualidade de medicamentos, é importante que as empresas farmacêuticas estejam cientes dessas regulamentações e programem medidas adequadas para garantir a conformidade e a qualidade dos dados em todas as etapas do ciclo de vida dos medicamentos (Rattan, 2021).

A falta dessas ferramentas na indústria pode ter uma série de consequências adversas, que afetam não apenas a empresa envolvida, mas também a saúde pública e a confiança no setor como um todo, podendo levar à produção e distribuição de medicamentos com qualidade inferior, danos significativos à reputação da empresa farmacêutica envolvida, advertências, multas, ações judiciais, recalls de produtos e até mesmo à suspensão ou revogação da autorização para comercializar medicamentos, perda de investimentos, parcerias comerciais e oportunidades de negócios futuras, afetando negativamente o crescimento e desenvolvimento da empresa (EMA, 2020).

Dessa forma é fundamental que as empresas farmacêuticas implementem medidas robustas para garantir a manutenção dos dados em todas as etapas do processo, desde a fabricação até a distribuição dos medicamentos aos pacientes, para garantir que todas as etapas sejam realizadas de acordo com os procedimentos estabelecidos e, isso inclui também a capacidade de rastrear a origem de todos os ingredientes, materiais e componentes utilizados na produção, bem como de monitorar todas as etapas do processo para identificar e corrigir rapidamente quaisquer desvios ou problemas que possam surgir. Com isso essa pesquisa tem por objetivo abordar a importancia da integridade de dados na indústria farmacêutica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Abordar a importância da integridade de dados na indústria farmacêutica.

2.2 Objetivos específicos

- Discorrer sobre as consequências da falta de integridade de dados robusta;
- Demonstrar a contribuição da integridade de dados nos processos de prevenção de fraudes e falsificações documentais;
- Abordar o uso da integridade de dados no contexto da segurança e eficácia dos medicamentos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Indústria Farmacêutica

O início das indústrias farmacêuticas aconteceu no fim do século XIX e o começo do século XX, no Brasil, surgiu no período de 1890 e 1950, sendo responsável pela fabricação de medicamentos além de exercer atividades como pesquisa, desenvolvimento, comercialização e distribuição. Para eficácia e segurança dos medicamentos é necessário meses ou anos de pesquisas, testes e investimentos. Para o historiador e médico, José Augusto Cabral Barros, a época dos anos 1950 e 1960 é rotulada como “Idade de Ouro da Indústria Farmacêutica”, pois, o seu crescimento foi marcado pela repercussão da imprensa brasileira. Em relação às empresas que compõem a indústria mundial, conta-se com mais de dez mil empresas, e, as principais firmas atuantes são de grande porte e, em geral constituídas há mais de muitas décadas (Fraciele, 2020).

Durante a Revolução Industrial, a produção de medicamentos começou a se tornar mais sistematizada, e os primeiros padrões de qualidade começaram a surgir. No entanto, os critérios de qualidade eram muitas vezes inconsistentes e variavam de acordo com as práticas locais e as normas culturais. Ao longo do século XX, houve um avanço significativo na padronização e controle de qualidade na indústria farmacêutica. Métodos de análise mais sofisticados foram desenvolvidos, e agências reguladoras foram criadas para supervisionar e fazer cumprir os padrões de qualidade, como a FDA nos Estados Unidos e a EMA na Europa (Corbillon *et al.*, 2019).

Desde as boticas coloniais até a moderna indústria farmacêutica no século XXI, têm sido profundas as transformações tecnológicas e industriais pelas quais passou o setor farmacêutico, incluindo a pesquisa aplicada, inovações em máquinas e equipamentos, rotinas e processos de produção, automatização de etapas, controle da produção até, por exemplo, questões ligadas ao que se passou a chamar de Qualidade nos anos 1970. No Brasil, no ano de 1997, entrou em vigor a Lei 9.279 mais conhecida como Lei das patentes, na qual regulamentou os direitos e obrigações relativos à propriedade intelectual onde teve um impacto importante sobre a indústria farmacêutica. Ainda nesta década foi marcada por um processo de

globalização da indústria farmacêutica, devido à entrada de grandes empresas multinacionais no mercado brasileiro (Kornis, 2019).

Nesse período também aconteceram mudanças na regulação, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999, que passou a ser responsável por regular e fiscalizar o setor. Atualmente houve um grande destaque na indústria farmacêutica, devido à pandemia do COVID-19, pois, empresas nacionais e internacionais desempenharam um papel essencial no desenvolvimento e produção de vacinas, no tratamento de uma ampla gama de doenças e condições médicas. Em relação à evolução da indústria farmacêutica a mesma fez acompanhamento dos padrões do desenvolvimento industrial do país. Na figura 01 a seguir mostra que antes da automatização, as linhas de produções manuais eram muito importantes na indústria (Bottino, 2020).

Figura 01: Linhas de produção manuais.



Fonte: Jair Calixto; Marineis Jacob,(2019).

Nas últimas décadas, houve uma ênfase crescente na conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) como um meio de garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos. As BPF estabelecem diretrizes detalhadas para a produção, controle de qualidade, armazenamento e distribuição de medicamentos, visando garantir a consistência e segurança dos produtos. Avanços tecnológicos, como automação, análise de dados e controle de processos, têm desempenhado um papel

crucial na melhoria da qualidade na indústria de medicamentos. Novas tecnologias permitem uma produção mais precisa monitoramento em tempo real e detecção precoce de desvios de qualidade (Rattan, 2021).

Mas, com a modernização da indústria farmacêutica e a disseminação das regras de Qualidade, as roupas e os equipamentos de segurança utilizados pelos funcionários mudaram completamente e se adaptaram aos novos conceitos de produção e de trabalho. Como se pode ver na figura 02 abaixo, um retrato da indústria farmacêutica hoje, com seus avançados meios e métodos de produção, incluindo as questões de segurança do trabalho. A Lei de Inovação é uma ação fundamental para o fortalecimento do setor. O país carece de diretrizes que balizem o relacionamento entre a iniciativa privada e as instituições públicas, como os centros de pesquisa das universidades (Fraciele, 2020).

Figura 02: Equipamentos e EPIs usados atualmente na indústria farmacêutica.



Fonte: Jair Calixto; Marineis Jacob,(2019).

Necessitando de uma permanente inovação, seja pela competitividade do setor, pela investigação constante para o surgimento de novos fármacos, pelo tempo limitado de duração das patentes ou pela tentativa contínua de melhorar os medicamentos já existentes e seus os processos de produção: pode afirmar-se que inovação é sinónimo de vantagem. Com os avanços tecnológicos e a crescente

complexidade dos processos industriais e regulatórios, as empresas farmacêuticas devem adotar abordagens proativas e abrangentes para garantir a integridade dos dados em todas as fases do ciclo de vida do produto. Isso envolve a implementação de sistemas de governança robustos, incluindo políticas claras, treinamento adequado dos funcionários e controles organizacionais e técnicos eficazes (Kumar, 2022).

3.2 Integridade de Dados

Integridade de dados é um termo referente à manutenção de dados, a fim de preservar a precisão e constância das informações durante seu ciclo de vida útil, sua realização é essencial em sistemas de armazenamento de dados, por possibilitar o processamento e recuperação das informações. Esse conceito é importante para garantir que os dados sejam gravados e armazenados de forma que seja possível recuperá-los, visto que falhas inesperadas, como erro humano e defeito no hardware (caso seus dados não estejam em nuvem), podem comprometer a integridade dos dados (Farias, 2022).

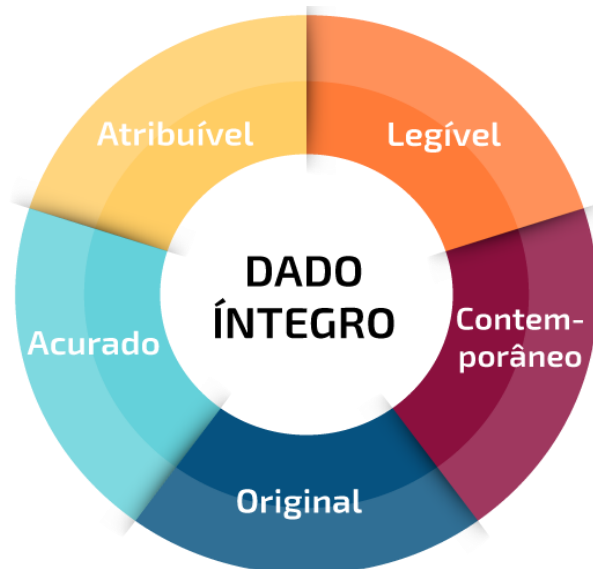
É um componente fundamental do Sistema de qualidade de uma empresa, fornecendo garantia de que os dados que uma empresa usa para operar estão em conformidade com os requisitos regulamentares, demonstrando que seus produtos são seguros e eficazes para o uso pretendido (Calixto e Jacob, São Paulo, 2019). O Guia FDA sobre este tema, chamado *Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry*, de abril de 2016, define assim a integridade de dados: “Para efeitos da presente orientação, a integridade dos dados refere-se à integralidade, consistência e precisão dos dados. Dados completos, consistentes e precisos devem ser atribuíveis, legíveis, contemporaneamente registrados, originais ou cópias fiéis, e precisos (ALCOA)”.

Assim, os dados e seus registros, em documentos utilizados na indústria farmacêutica, para serem considerados válidos e verdadeiros, devem possuir algumas características conforme demonstrado no quadro 01 e ilustrado na figura 03.

Quadro 01- Conceitos do ALCOA utilizados na indústria farmacêutica.

Características	Descrição
Atribuíveis	Identificações claras sobre a autoria do registro;
Legíveis	O registro deve estar legível e as assinaturas devem ser identificáveis;
Contemporâneos	A informação foi documentada no momento que a atividade foi realizada;
Originais	O registro original ou uma cópia verdadeira deve ser preservado;
Acurados	O registro não deve conter erros ou edições sem que sejam documentadas justificativas plausíveis;

Fonte: Nogueira (2017).

Figura 03: Conceitos do ALCOA Integridade de Dados.

Fonte: Nogueira (2017).

Além das características anteriormente citadas é possível observar outras que fazem um novo complemento a fim de atender à exigência do PIC/s, que atualmente é o conceito requerido para o Brasil, descritos, então, como ALCOA + (Quadro 02) e (figura 04):

Quadro 02 - Conceitos do ALCOA + utilizados na indústria farmacêutica

Características	Descrição
Completo	Todos os dados e metadados relevantes devem ser coletados e ficarem disponíveis;
Consistente	Para garantir a consistência, todos os elementos da análise devem ser carimbados com data/hora e na sequência esperada, incluindo desvios que ocorreram durante o processo e quaisquer alterações feitas aos dados;
Duradouro	Os registros de dados devem ser armazenados como documentos controlados ou mídia eletrônica para longevidade das informações;
Disponível	Os dados devem estar disponíveis e legíveis pelo pessoal responsável para revisão, auditoria ou inspeção a qualquer momento durante o período de retenção.

Fonte: (Bido, 2019).

Figura 04: Conceitos do ALCOA + Integridade de Dados

Fonte: (Bido, 2019).

Com o novo marco regulatório de Boas Práticas de Fabricação (BPF), como a RDC 658/22, a importância da integridade de dados foi ainda mais enfatizada. Agora, o ciclo de vida de um dado farmacêutico é considerado desde o desenvolvimento do produto, passando por todas as etapas de sua fabricação,

análise de liberação, estudos de validação, registro, pós-registro e até a descontinuidade do medicamento no mercado. Isso ressalta a necessidade de uma abordagem abrangente e holística para garantir a integridade dos dados em todas as etapas do processo. Também são necessários controles técnicos para garantir a integridade dos dados, como a validação de sistemas computadorizados, execução de medidas de segurança cibernética e a realização de auditorias regulares para garantir a conformidade com as políticas estabelecidas (SINDUSFARMA, 2019).

Os sistemas computadorizados utilizados para suportar os dados BPx devem ser robustos, submetidos ao processo de validação e possuir procedimentos pertinentes, tais como: operação, backup dos dados, backup da aplicação parametrizada e/ou configurada, administração dos usuários, administração do sistema, recuperação do sistema e dados, plano de continuidade do sistema e plano de contingência. É esperado que, desde a aquisição do sistema e durante processo de validação, controles técnicos ou adequações sejam previstos para mitigar riscos de integridade de dados (Ernst; Young, 2019). Alguns exemplos de controles aplicáveis:

- *Audit trail*;
- Assinatura eletrônica;
- Backup periódico automático em servidor;
- Recuperação dos dados;
- Inviolabilidade de dados;
- Controle de acesso;
- Intertravamento de processo.

As violações à integridade de dados muitas vezes derivam da inexperiência na gestão das empresas ou da falha na execução de controles internos desenvolvidos. Isso resulta, frequentemente, em sistemas inadequados para manipulação de dados, os quais não estão alinhados com os requisitos necessários para garantir a integridade e a confiabilidade dos dados. A pressão por resultados comerciais frequentemente leva as empresas a priorizarem a rapidez de lançamento de novos medicamentos e produtos no mercado, em detrimento da conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Essa pressão pode gerar expectativas irrealistas e metas desafiadoras, resultando em uma menor tolerância a erros e desvios de resultados durante as etapas de teste e liberação (Shafiei et al., 2020).

Alguns estudos citaram aspectos comportamentais de funcionários que lidam com dados relevantes às BPF. Esses aspectos são apresentados como ações humanas que geram resultados indesejáveis e podem ser classificados em ações não intencionais (falhas humanas) ou ações deliberadas. Existe um equívoco geral de que as falhas de integridade de dados resultem apenas de atos de fraude deliberada, a maioria dos problemas está relacionada a práticas inadequadas e a sistemas frágeis, que criam oportunidades para a manipulação de dado. Além disso, a falta de treinamentos e capacitação adequados para o desempenho das atividades de impacto às BPF, é uma das causas mais importantes para a ocorrência de falhas humanas (Kumar, 2022).

3.3 Integridade de dados na Indústria Farmacêutica

A integridade de dados é fundamental em todas as etapas do ciclo de vida dos medicamentos, desde o desenvolvimento e fabricação até o controle de qualidade e distribuição. Dados precisos e confiáveis são necessários para garantir a conformidade com as regulamentações governamentais, como as Boas Práticas de Fabricação (BPF), e para proteger a segurança dos pacientes contra medicamentos de qualidade inferior ou falsificados. Além disso, a integridade dos dados desempenha um papel crucial na manutenção da reputação das empresas farmacêuticas e na confiança do público nos produtos farmacêuticos (Wechsker, 2019).

Apesar da importância da integridade de dados, a indústria farmacêutica enfrenta vários desafios na garantia de sua integridade. Isso inclui questões relacionadas à aplicação de sistemas de gerenciamento de dados robustos, treinamento adequado de funcionários, conformidade regulatória e prevenção de fraudes e falsificações. Além disso, o avanço da tecnologia, como o aumento do uso de sistemas informatizados e registros eletrônicos, também apresenta novos desafios em termos de proteção e segurança dos dados (Buhlmann *et al.*, 2020).

Sistemas de Gerenciamento de Dados (SGD) desempenham um papel crucial na garantia da qualidade, segurança e conformidade regulatória dos medicamentos, durante a sua fabricação, são usados para monitorar e controlar os processos de produção, incluindo o controle de estoque de matérias-primas, acompanhamento da produção em tempo real e registro de parâmetros de

qualidade. Os dados coletados são essenciais para garantir a conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e a qualidade dos produtos finais, permitem a rastreabilidade completa dos medicamentos ao longo de toda a cadeia de suprimentos, desde a matéria-prima até o paciente (Rachel; Gupta, 2021).

Os SGD são usados para gerenciar a documentação relacionados aos medicamentos, incluindo registros de produção, relatórios de teste, documentos regulatórios e procedimentos operacionais padrão (POPs). Esses sistemas garantem a integridade, precisão e acessibilidade dos documentos, facilitando a conformidade com regulamentações como as Boas Práticas de Documentação (BPD) e os requisitos da FDA e da EMA, também são utilizados para coletar, armazenar e analisar dados de segurança, incluindo relatos de eventos adversos, reações adversas e resultados de estudos de farmacovigilância. Esses dados são cruciais para identificar e avaliar potenciais riscos à segurança dos pacientes e tomar medidas corretivas quando necessário (Ernst; Young, 2019).

Os Laboratórios Virtuais e os Sistemas de Gerenciamento de Laboratório (LIMS) desempenham um papel fundamental na indústria, permitindo a gestão eficiente de dados laboratoriais e promovendo a conformidade regulatória, qualidade e eficiência operacional, permitem o rastreamento e gerenciamento de amostras laboratoriais, desde sua recepção até sua análise e descarte. Eles também facilitam o registro e armazenamento de dados analíticos gerados durante os testes de controle de qualidade, incluindo resultados de ensaios de pureza, potência, dissolução e estabilidade (EMA, 2021).

Os LIMS fornecem um ambiente centralizado para a padronização de processos e procedimentos laboratoriais, incluindo a definição de métodos de análise, especificações de teste, protocolos de amostragem e critérios de aceitação. Isso promove a consistência e a conformidade com os padrões regulatórios e de qualidade, podem ser integrados a instrumentos de laboratório e sistemas de automação, permitindo a coleta automatizada de dados diretamente dos equipamentos. Isso reduz a necessidade de entrada manual de dados, minimizando erros e aumentando a eficiência operacional (Silva, 2020).

Facilitam o gerenciamento de documentos e registros laboratoriais,

incluindo protocolos de teste, relatórios de análise, certificados de análise e outros documentos relacionados à qualidade. Esses sistemas garantem a integridade, acessibilidade e rastreabilidade dos documentos, facilitando a auditoria e a conformidade regulatória, podem ser utilizados para gerenciar dados de farmacovigilância, incluindo relatos de eventos adversos, resultados de estudos de segurança e análises de risco-benefício. Isso ajuda as empresas farmacêuticas a monitorar a segurança dos medicamentos após sua aprovação no mercado e tomar medidas corretivas quando necessário (Buhlmann *et al.*, 2020).

A validação de sistemas e processos é uma prática essencial na garantia da integridade de dados na indústria farmacêutica. Antes de implementar um novo sistema ou processo, é necessário definir claramente os requisitos funcionais e regulatórios que ele deve atender. Isso inclui identificar as necessidades específicas da empresa, as regulamentações aplicáveis e os padrões da indústria, o próximo passo é desenvolver um plano de validação detalhado que descreva os procedimentos e atividades necessárias para validar o sistema ou processo, incluindo a identificação de documentos de referência, cronograma de atividades, responsabilidades e critérios de aceitação (Arden *et al.*, 2021).

Durante todo o processo de validação, é essencial manter uma documentação completa e precisa de todas as atividades realizadas, isso inclui registros de teste, relatórios de não conformidade, documentação de mudanças e outras informações relevantes. Após a conclusão dos testes, os resultados são revisados e analisados para determinar se o sistema ou processo atende aos requisitos estabelecidos. Uma vez que a validação seja concluída com sucesso, o sistema ou processo é aprovado para uso operacional, com os sistemas e processos validados deve haver um monitoramento regular para garantir que continuem a atender aos requisitos e padrões estabelecidos (Santos *et al.*, 2021).

O treinamento de pessoal executa um papel essencial, ajuda os funcionários a entenderem as regulamentações relevantes, como as Boas Práticas de Fabricação (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas de Documentação (BPD). Isso é fundamental para garantir que todos os processos estejam em conformidade com os padrões regulatórios e que os

dados sejam coletados, registrados e mantidos de acordo com os requisitos estabelecidos, padronizando os procedimentos de coleta e registro de dados em toda a organização. Isso garante consistência na forma como os dados são coletados e registrados, facilitando a interpretação e análise dos resultados (Silva, 2020).

A indústria farmacêutica está em constante evolução, com novas regulamentações, tecnologias e melhores práticas emergindo regularmente. O treinamento contínuo garante que os funcionários estejam sempre atualizados sobre as mudanças no ambiente regulatório e as melhores práticas da indústria, garantindo assim a conformidade e a qualidade dos dados ao longo do tempo, promove uma cultura de consciência e excelência dentro da organização, onde todos os funcionários compreendem a importância da integridade dos dados e estão comprometidos em seguir os procedimentos estabelecidos para garantir sua precisão e confiabilidade (Henriques, 2023).

As auditorias internas e externas permitem avaliar se os processos e procedimentos estão em conformidade com as regulamentações governamentais, padrões da indústria e políticas internas da empresa. Isso inclui garantir que os dados sejam coletados, registrados e mantidos de acordo com os requisitos estabelecidos, ajudam a identificar não conformidades e áreas de melhoria nos processos relacionados à integridade de dados. Isso pode incluir questões como falta de documentação adequada, desvios de procedimentos e falhas nos sistemas de gerenciamento de dados (Turman, 2022).

Ao identificar e corrigir não conformidades, as auditorias ajudam a prevenir erros que possam comprometer a integridade dos dados. Isso inclui erros de entrada de dados, violações de segurança da informação e desvios de procedimentos que possam levar a resultados imprecisos ou enganosos, fornecem precepções valiosas que podem ser usados para melhorar continuamente os processos e procedimentos relacionados à integridade de dados. Isso inclui efetuar medidas corretivas e preventivas para abordar áreas de não conformidade e garantir que os mesmos problemas não ocorram no futuro (Sacomano et al., 2020).

Demonstram a conformidade da empresa com regulamentações e padrões da indústria a clientes, parceiros comerciais e agências regulatórias. Isso pode ser crucial para manter a confiança do mercado e a credibilidade da

empresa, avaliando os riscos associados à integridade de dados e desenvolvendo estratégias para mitigá-los. Isso inclui identificar áreas de alto risco, como sistemas de gerenciamento de dados inadequados ou processos não conformes, e programar controles para reduzir esses riscos (Wortmann, 2020).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Este trabalho trata-se de uma pesquisa qualitativa, realizada através de revisão bibliográfica do tipo integrativa com base em artigos científicos de grande relevância sobre o tema: A importância da integridade de dados na indústria farmacêutica. Os dados foram coletados em bases de pesquisa científicas, entre os meses de fevereiro a maio, a linguagem utilizada foi o português e o inglês, disponíveis em sites e revistas como: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), site Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (Scielo) e PubMed.

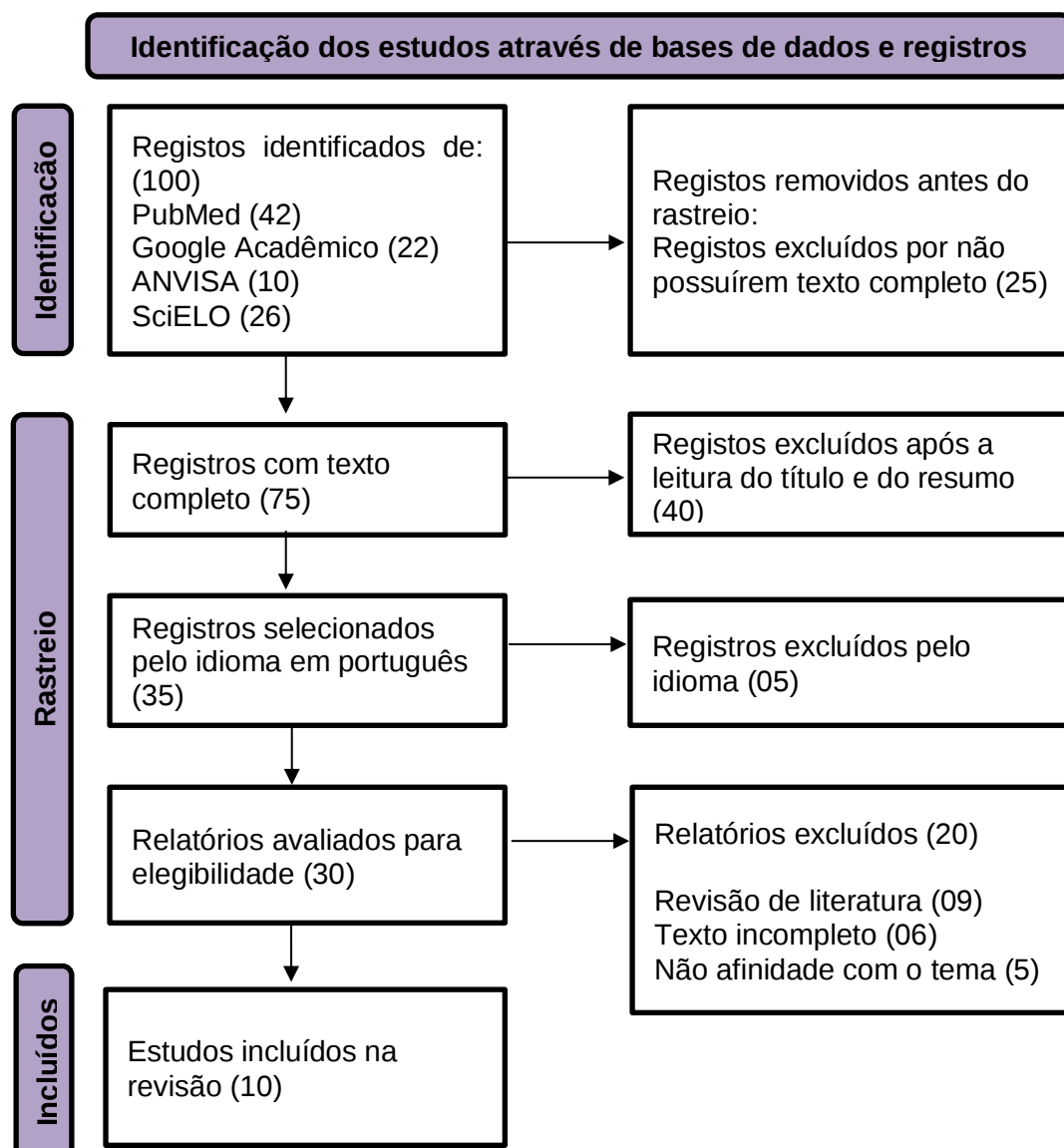
As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “Indústria farmacêutica”, “Integridade de dados”, “Qualidade dos medicamentos”, “Pharmaceutical industry”, “*Data integrity*”, “*Medicine quality*”. O estudo foi conduzido de maneira criteriosa, incluindo apenas artigos condizentes com o objetivo da pesquisa.

Como critério de inclusão foram utilizados artigos de revisão bibliográfica, estudo de caso e pesquisa de ação, nos últimos 10 anos, realizamos busca de temas relevantes para criar uma conexão contando assim uma história dos desafios da integridade de dados dentro na indústria de medicamentos. Como critério de exclusão foram excluídos trabalhos como capítulos, monografias, dissertações, tese e todas as publicações que não fizeram referências aos objetivos dessa pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Feitos os cruzamentos das palavras chaves nas bases de dados, identificou-se um total de 100 artigos, foram encontrados 75 artigos com texto completo, no entanto 40 foram excluídos após a leitura do título e resumo por não apresentarem compatibilidade com nossos objetivos, dessa forma 35 artigos se enquadravam dentro do proposto. Após análise criteriosa 05 artigos foram excluídos pelo idioma e 20 por não se enquadrarem na elegibilidade. A amostra final foi composta de 10 artigos conforme fluxograma de seleção exposto na figura 05. Os resultados desses estudos estão descritos a seguir, representados no quadro 04.

Figura 05 - Fluxograma de seleção de artigos



Quadro 03 - Caracterização dos artigos selecionados para o estudo.

Autor e Ano	Título do Artigo	Objetivo	Tipo de Estudo	Considerações
Nunes (2023).	A relevância da Validação de Sistemas Computadorizados Na indústria Farmacêutica.	Abordar sobre a validação de um software, categoria 3. O sistema permite a configuração e coleta de dados dos data loggers (registradores eletrônicos) e conta com recursos completos para análise e visualização das informações, autenticação de usuários e segurança da informação.	Estudo de caso	A validação tem como objetivo demonstrar documentalmente que os sistemas utilizados em uma indústria farmacêutica executam as suas funcionalidades de forma correta. Evidenciando que o sistema estudado cumpre com as suas funções de maneira satisfatória, uma vez que os riscos inerentes a esse sistema foram identificados e controlados na etapa da análise de riscos, verificados nas etapas de qualificação e concluído com o relatório da validação, onde constou, portanto, o seu status de validado.
Alosert (2022).	Integridade de dados no setor biofarmacêutico na era da Indústria 4.0	Abordar a criticidade da ID e como mitigar quaisquer riscos potenciais de ID nos processos de biofabricação que seguem as boas práticas de fabricação atuais.	Pesquisa de ação	O cumprimento dos padrões ID é uma parte essencial do procedimento de garantia de qualidade e ajuda as empresas biofarmacêuticas a garantir a qualidade, eficácia e segurança contínuas dos seus produtos. Padrões como as diretrizes ALCOA+ da FDA foram lançados para ajudar os profissionais do setor biofarmacêutico a avaliar e mitigar os riscos de ID.

Savery; Rheume e Cheeks (2021).	Transformadores profundos para computação e previsão de conformidade com ALCOA+Data Integrity na indústria farmacêutica.	Descrever uma abordagem para avaliar a conformidade com os princípios da ALCOA +. Avaliar os modelos de IA em um conjunto de dados real que consiste em dados provenientes de duas linhas de produção farmacêuticas diferentes.	Estudo de caso	Os princípios da ALCOA+ são de suma importância na indústria farmacêutica atual, pois ênfatizam a descrição e validação do processo de criação de medicamentos de maneira completa. Uma vez que agora é possível quantificar os princípios ALCOA+, as indústrias de fabricação farmacêutica podem definir limites sob os quais os princípios individuais podem ser considerados violados.
Fernandes (2021).	Indústria Farmacêutica 4.0	Apresentação das tecnologias que permitem otimizar e automatizar todas as etapas do ciclo de vida de um medicamento, desde a I&D e produção até à monitorização pós comercialização.	Revisão Bibliográfica	Pharma 4.0 é o reflexo da Indústria 4.0 no Setor Farmacêutico - é a Quarta Revolução da Indústria Farmacêutica. Este conceito pretende aumentar a eficácia dos processos do ciclo de vida de um medicamento, desde a Investigação e Desenvolvimento até à monitorização pós comercialização, passando pela fase regulatória e produção.

James e Srija Das (2021).	Uma atualização regulatória recente sobre consequências de questões de integridade de dados e seu gerenciamento em Cenário Farmacêutico.	Explanar sobre a integridade de dados na garantia e confiabilidade dos dados em todo o ciclo de vida do produto e a importância das agências reguladoras na fiscalização do processo de fabricação dos medicamentos.	Revisão Bibliográfica	A indústria deve considerar fortemente qualquer medida preventiva ou ação corretiva para melhorar a qualidade do produto através de maior integridade de dados e comportamento ético. É sempre melhor ser proativo em vez de esperar os reguladores para identificar violações nunca parecerão uma estratégia sólida. Construir uma cultura de qualidade com adequada planejamento e estratégia minimizarão problemas relacionados a integridade de dados. Isto ajudará a garantir a confiança e confiança nos reguladores do setor.
PIC/S Secretariat (2021).	Boas práticas para gerenciamento e integridade de dados em ambientes regulamentados gmp/gdp.	Fornecer orientação às Inspetorias na interpretação dos requisitos de BPF/PIB em relação à boa gestão de dados e à condução de inspeções.	Pesquisa de ação	A responsabilidade pelas boas práticas de gestão e integridade dos dados é do fabricante ou distribuidor submetido à inspeção. Têm total responsabilidade e dever de avaliar os seus sistemas de gestão de dados relativamente a potenciais vulnerabilidades e tomar medidas para conceber e implementar boas práticas de governação de dados para garantir a manutenção da integridade dos dados.

Jaiswal; Muddukrishna B. S e Girish Pai Kulyadi. (2020).	Violações de integridade de dados: um desafio para a indústria farmacêutica.	Avaliação do impacto das violações de integridade de dados na indústria farmacêutica	Estudo de caso	Deve ser realizada uma avaliação do risco de perda de integridade dos dados e do seu impacto. A empresa deve estabelecer um plano de ação corretiva e preventiva (CAPA) confiável. Para garantir a integridade dos dados, é importante desenvolver estratégias e gerenciar o ciclo de vida dos dados. Portanto, uma remediação eficaz e justificada da integridade dos dados deve ser estabelecida para conformidade regulatória.
Vignesh M e Ganesh G. N. K.(2020).	Situação Atual, Desafios e Estratégias Preventivas para Superar Problemas de Integridade de Dados na Indústria Farmacêutica.	O objetivo desta revisão pretende estudar o conceito de integridade de dados de forma holística em todos os aspectos, expectativas regulatórias e avaliar o estado de conformidade e os desafios que exploram para sugerir medidas corretivas e proativas apropriadas para evitar problemas de ID.	Revisão Bibliográfica	A integridade dos dados realizados por qualquer organização farmacêutica é um fator primordial para a confiabilidade. A descoberta de um exemplo solitário onde a respeitabilidade da informação é prejudicada lança uma sombra sobre toda a informação produzida. A descoberta da ocorrência de adulteração traz à tona o motivo do maior número de casos desse descumprimento das diretrizes. Portanto, garantir a integridade dos dados é de grande importância para qualquer organização farmacêutica, pois as consequências de errar são muito caras e levará muito tempo para reconstruir a confiança.

Zapparoli (2020).	Boas Práticas de Documentação e Integridade de Dados no Sistema de Gestão da Qualidade: uma questão nova para a indústria farmacêutica?	Revisar e realizar análise crítica acerca das diretrizes e requerimentos sobre integridade de dados no contexto da indústria de medicamentos, assim como avaliar o cenário atual no que diz respeito ao nível de cumprimento dessas recomendações.	Revisão Bibliográfica	Aumento de ações regulatórias em razão do crescente número de violações relacionadas à Integridade de Dados. Nesse trabalho, observou-se que mais de 40% das empresas que receberam cartas de advertência da agência norte americana FDA nos últimos 5 anos apresentavam, respectivamente, infrações diretamente ou indiretamente relacionadas à Integridade de Dados.
Calixto e Jacob (2019).	Integridade de Dados: Guia Sindusfarma para a Indústria Farmacêutica	O objetivo principal desse guia é prover um documento consolidado e ilustrado sobre estratégias de controle baseadas em riscos, as quais habilitam os atuais requerimentos para integridade de dados e confiabilidade.	Estudo de caso	Treinamento, atenção e revisão constantes em BPF previnem e mitigam problemas relacionados com falhas em integridade de dados. Deve-se ter consciência de que as falhas de integridade de dados podem levar a problemas com a segurança dos produtos e principalmente, do paciente. Nesse sentido, este tema também deveria ser incluído no processo de gestão de riscos das empresas.

O estudo de Zapparolli (2020) destaca que as empresas que não cumprem as normas de conformidade sobre a integridade dos dados enfrentam sanções regulatórias severas, como cartas de advertência, declarações de não conformidade, perda de licenças de produção e comercialização, embargos comerciais, recolhimento de produtos do mercado, alertas de segurança, multas, dificuldades na aprovação de novos produtos, e penalidades criminais para indivíduos envolvidos em fraudes, incluindo prisão e banimento do setor.

Complementando essa perspectiva, James e Srija Das (2021), ressaltam que as sanções regulatórias também afetam negativamente a perspectiva dos negócios. Elas podem impedir a aprovação e liberação de novos produtos, além de deteriorar a reputação e confiabilidade da empresa perante consumidores e pacientes, resultando em perda de participação de mercado e desvantagens competitivas.

Fernandes (2021) relatou que, para evitar punições regulatórias, é necessário que, durante os processos de inspeção de rotina das Boas Práticas de Fabricação (BPF) em estabelecimentos produtivos, diversos registros de fabricação e teste sejam revisados, é preciso estabelecer um vínculo de confiança entre a agência reguladora e a empresa auditada, pressupondo que todo o ciclo dos dados, desde sua criação até seu descarte, siga as normas estabelecidas. Se, durante as inspeções, são encontradas irregularidades não justificadas, todo o sistema de gerenciamento de dados é posto em dúvida, prejudicando a relação de confiança nos processos estabelecidos pela empresa.

Calixto e Jacob (2019) destacam que, para evitar fraudes e falsificações documentais, a integridade dos dados é influenciada por controles organizacionais, controles técnicos e fatores operacionais. Controles adequados devem ser elaborados para evitar quebras na integridade dos dados e, assim, garantir sua confiabilidade. Fatores operacionais incluem potenciais erros de execução do processo ou não conformidades que resultam em desvios de documentos de qualidade oficiais, o que pode afetar a integridade dos dados. Quando a integridade dos dados é impactada, os

fatores operacionais devem ser gerenciados através dos procedimentos de não conformidades e desvios aplicáveis.

Vignesh M e Ganesh G. N. K (2020) confirmam que a integridade dos dados envolve manter e garantir a precisão e a consistência dos dados ao longo de todo o seu ciclo de vida, em conformidade com os requisitos regulamentares. As organizações esperam que as indústrias farmacêuticas mantenham registros precisos e acessíveis. No entanto, há muitas oportunidades para a corrupção dos dados se não forem tomadas medidas adequadas para garantir sua segurança. Erros de integridade de dados frequentemente surgem de falhas humanas, procedimentos operacionais inadequados, transferências de dados, defeitos de software e manuseio físico dos dispositivos.

Para ilustrar a importância da integridade dos dados, Jaiswal, Muddukrishna B. S. e Girish Pai Kulyadi relatam que a China, em 2018, e a Índia, em 2017, receberam o maior número de cartas de advertência por violações da integridade dos dados, principalmente relacionadas ao departamento de controle de qualidade. Eles sugerem que as empresas conduzam investigações abrangentes sobre imprecisões no registro e relatório de dados, além de implementar avaliações corretivas de risco e planos de ação corretiva e preventiva (CAPA) para remediar as violações da integridade dos dados.

De acordo com o PIC/S Secretariat (2021) boas práticas de gestão de dados influenciam a qualidade de todos os dados gerados e registrados por um fabricante. Essas práticas devem assegurar que os dados sejam atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais, precisos, completos, consistentes, duradouros e disponíveis, o que é essencial para uma qualidade farmacêutica eficaz. Um sistema que garante a qualidade dos medicamentos é fundamental para assegurar que os produtos atendam aos padrões exigidos. Práticas inadequadas de integridade dos dados e vulnerabilidades comprometem a qualidade dos registros e evidências, prejudicando, em última instância, a qualidade dos medicamentos.

Alosert (2022) enfatizaram que a qualidade, segurança e eficácia dos

produtos são as principais preocupações da indústria farmacêutica na fabricação de produtos terapêuticos. Pode levar mais de uma década para demonstrar essas qualidades por meio de ensaios clínicos e desenvolvimento de processos, até obter a autorização de comercialização. Os organismos reguladores precisam revisar uma quantidade significativa de dados para garantir que os processos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) sejam robustos, fornecendo consistentemente produtos de alta qualidade, eficazes e seguros para os pacientes.

Segundo um estudo de Nunes (2023), o setor de Garantia da Qualidade é responsável por assegurar que os produtos de uma indústria farmacêutica estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos para consumo pela população. Para identificar e controlar possíveis problemas em toda a cadeia produtiva de um medicamento, muitas indústrias farmacêuticas adotaram a metodologia de Validação de Sistemas Computadorizados (VSC). A VSC é parte integrante da Garantia da Qualidade e é responsável por comprovar documentalmente que os sistemas computadorizados cumprem suas funções, além de possibilitar a rastreabilidade dos produtos e auxiliar na investigação de desvios de qualidade durante a produção dos medicamentos.

Jennifer Rheume e Matthew Cheeks (2021) validam que garantir a integridade dos dados é crucial para manter a qualidade dos produtos farmacêuticos, pois quaisquer erros ou inconsistências nos dados podem resultar em defeitos nos medicamentos, contaminação ou até mesmo danos aos pacientes. Por exemplo, se os dados de produção não forem devidamente registrados, isso pode levar a dosagens incorretas ou ingredientes ausentes em um medicamento específico, o que pode ter sérias consequências para os pacientes que tomam esse medicamento.

Essas discussões salientam a importância crítica da integridade dos dados na indústria farmacêutica, influenciando diretamente a qualidade, segurança e eficácia dos produtos, além de garantir a conformidade regulatória e a confiança dos consumidores.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A integridade dos dados assegura que os medicamentos produzidos atendam aos mais altos padrões de qualidade e segurança, protegendo assim a saúde dos pacientes, as agências regulatórias, como a FDA nos Estados Unidos e a EMA na Europa exigem que os fabricantes de medicamentos mantenham a ID, falhas nesse aspecto podem resultar em penalidades severas, incluindo a suspensão da produção e comercialização de medicamentos.

É crucial para manter a credibilidade da indústria farmacêutica perante os profissionais de saúde e o público em geral, qualquer suspeita de manipulação de dados pode minar a confiança na segurança e eficácia dos medicamentos. Esse procedimento permite um rastreamento eficaz de todos os aspectos da produção, desde a matéria-prima até o produto final, isso é essencial para identificar e corrigir quaisquer problemas que possam surgir durante o processo de fabricação.

Manter a integridade dos dados não é apenas uma exigência regulatória, mas também impulsiona a inovação e o desenvolvimento contínuo na indústria farmacêutica. Dados precisos e confiáveis ajudam os pesquisadores a identificar novos alvos terapêuticos, desenvolver novas formulações e melhorar os processos de fabricação.

REFERÊNCIAS

ALBON, K. I., DAVIS, D., BROOKS, J. L.. **A Risk-based Approach to Data Integrity. Pharmaceutical Technology Europe**; v. 39; n. 7; p. 46-50, 2019.

ALOSERT, Haneen et al. **Data integrity within the biopharmaceutical sector in the era of Industry 4.0. Biotechnology Journal**, v. 17. 8 p, 23. mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/biot.20220609>. Acesso em: 01 Mar. 2024.

AUTOR, D. *et al.* **PDA Point to Consider: Best Practices for Document/Data Management and Control and Preparing for Data Integrity Inspections. PDA J Pharm Sci and Tech**; v. 71; n. 3; p. 332-337, 2020.

BRASIL. ANVISA – **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 17**, de 16 de abril de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/2010/res0017_16_04_2019.html. Acesso em: 04 Mar. 2024..

BRASIL. ANVISA – **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 301**, de 21 de agosto DE 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064>. Acesso em: 09 Mar. 2024.

BHADRASHETTE, M. S. **Overview of Data Integrity issues in the Pharmaceutical Industry. Int. J. Pharm. Sci. Rvw.** v. 50; n. 2; p. 95-101, 2020.,

BUHLMANN, B., DOLE, M., KAUFMANN, Z. Points to Consider: **Fundamental Concepts in Data Integrity. PDA J Pharm Sci and Tech**; v. 70; n. 5; p. 481-488, 2020.

CALIXTO, J. JACOB, M. (coord.). **Integridade de Dados: Guia Sindusfarma para Indústria Farmacêutica**. 1. ed. São Paulo: [s. n.], 2019. *e-book*.

CORBILLÓN, L. M., TEXIDOR, R. F., DAMISLEIDYS, G. S. Los sistemas computadorizados: la industria farmacéutica y sus regulaciones. **Revista Cubana de Ingeniería**; v. X; n. 3; p. 27-33, 2023.

ERNST & YOUNG. **Analyzing the State of Data Integrity Compliance in the Indian Pharmaceutical Industry**. India, 2019.

EMA (European Medicines Agency). Eudralex – **Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Volume 4 - EU Guidelines for good manufacturing practices (GMP) for medicinal products for human and veterinary use**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en> Acesso em: 20 Mar. 2024.

EMA (European Medicines Agency). **Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers – Data Integrity** (New August 2021). Disponível em:<[https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#data-integrity-\(new-august-2021\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#data-integrity-(new-august-2021)-section)>. Acesso em: 24 Mar. 2024.

FDA (Food and Drug Administration). **Guidance for Industry Part 11, Electronic Records and Electronic Signatures** — Scope and Application. US Department of Health and Human Services, 2019.

FERNANDES, Maria Clara. **INDÚSTRIA FARMACÊUTICA 4.0**, Rio de Janeiro – RJ 2021.

Francieli Lunelli Santos. Indústria farmacêutica durante os anos (nem tão) dourados: euforia e desencanto (1950-1960). **Temporalidades –Revista de História**, ISSN 1984-6150, Edição 33, v. 12, n. 2 (mai./ago. 2020).

FARIAS, caterine Giuliana. **PLANEJAMENTO E ETAPAS PARA VALIDAÇÃO DE UM SISTEMA COMPUTADORIZADO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**, Natal-RN 2022.

George E. M. Kornis, Maria Helena Braga, Patrícia A. Baumgratz de Paula. **Transformações recentes da indústria farmacêutica: um exame da experiência mundial e brasileira no século XXI.** 2019.

INTERFARMA (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa). Dados sobre o mercado farmacêutico mundial. Guia 2019 INTERFARMA: p. 8, 2019.

JAMES, S., SRIJA DAS, H., A - **Recent Regulatory Update on Consequences of Data Integrity Issues and its Management in Pharmaceutical Scenario:** p. 8, 2021.

JAISWAL, T., MUDDUKRISHNA, B, S., GIRISH, P, K., - **Data Integrity Violations: A Challenge to the Pharmaceutical Industry.:** v. 22; n. 09; p. 18-24, 2020.

KUMAR, J. S. Strategy to avoid data integrity issues in pharmaceutical industry. The Pharma Innovation Journal; v. 6; n. 2; p. 110-115, 2022.

MCDOWALL, R. D. **Why is my application's audit trail rubbish?** Spectroscopy; v. 32; n. 11; p. 24-27, 2021.

Maria Clara Bottino Gonçalves Santos, Marcelo Pinho. **Estratégias tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira.** Gest. Prod., São Carlos, v. 19, n. 2, p. 405-418, 2020.

NUNES, J. C. **A relevância da Validação de Sistemas Computadorizados na indústria Farmacêutica.** Cadernos UniFOA , Volta Redonda, ano 2, nº. 5, dez. 2023.

PIC/S. Pharmaceutical Inspection Convention Co-Operation Scheme. Draft Pic/S **Good Practices For Data Management and Integrity in Regulated gmp/gdp Environments** - Pi 041-1. 2021.

RACHEL, O. K., GUPTA, N. V. **Data Integrity – Regulations and Current Scenario.** Int. J. Pharm. Sci. Rec. Res.; v. 43; n. 1; p. 16-22, 2021.

RATTAN, A. K. **Data Integrity: History, Issues, and Remediation on Issues.** PDA J Pharm Sci and Tech; v. 72; n. 2; p. 105-116, 2021.

Savery, J., Rheume, J., Cheeks, M. – **Deep Transformers for Computing and Predicting ALCOA+Data Integrity Compliance in the Pharmaceutical Industry.** v. 38; n. 7; p. 73, 2021.

SHAFIEI, N., MONTARDY, R., RIVERA-MARTINEZ, E. **Data Integrity – A Study of Current Regulatory Thinking and Action.** PDA J Pharm Sci and Tech, v. 69, n. 6, p. 762-770, 2020.

STEINWANDTER, V., HERWIG, C. **Provable Data Integrity in the Pharmaceutical Industry based on Version Control Systems and the Blockchain.** PDA J Pharm Scie and Tech; v. 73; n. 4; p. 373-390, 2019.

TABERSKY, D. et al. **Recent Regulatory Trends in Pharmaceutical Manufacturing and their Impacto the Industry.** Chimia; v. 72; n. 3; p. 146-150, 2019.

VIGNESH, M., GANESH, G, N, K., - **Current Status, Challenges and Preventive Strategies to Overcome Data Integrity Issues in the Pharmaceutical Industry.**; v. 80; n. 2; p. 110-115, 2020.

WECHSKER, J. **Data Integrity - Key to GMP Compliance.** BioPharm International; v. 27; n. 9; p. 40-45, 2020.

WHO (World Health Organization). **Draft Working Document for Comments: Guideline on Data Integrity (2020).** Disponível em: <https://www.who.int/medicines/QAS19_819_rev1_guideline_on_data_integrity.pdf?ua=1>. Acesso em: 03 Abril 2024.

ZAPPAROLLI, Fernanda. **Boas Práticas de Documentação e Integridade de Dados no Sistema de Gestão da Qualidade: uma questão nova para a indústria farmacêutica?**. São Paulo, 2020 Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia e Bioquímica) - Universidade de São Paulo.