
**A IMPORTÂNCIA DA INTEGRIDADE DE DADOS PARA A
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**THE IMPORTANCE OF DATA INTEGRITY TO THE
PHARMACEUTICAL INDUSTRY: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW**

Rafaella Cardoso Gravena¹

Janice Aparecida Rafael Arakawa²

RESUMO

Durante a Segunda Guerra Mundial, pode-se observar uma grande evolução nos processos químicos e conhecimentos farmacológicos, dando-se início a produção de medicamentos em massa e, conseqüentemente, a produção de medicamentos baseados na demanda mundial. Assim, o setor começou a investir fortemente na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, além da produção de insumos farmacêuticos para suprir as necessidades das indústrias. Durante este período, a Indústria Farmacêutica começou a evoluir para a forma como conhecemos atualmente. A fim de garantir a qualidade dos processos, produtos e comercialização de medicamentos de forma segura, a Indústria Farmacêutica e seus setores, devem seguir legislações nacionais e internacionais específicas propostas por órgãos regulatórios. Essas legislações ditam desde princípios de Boas Práticas de Fabricação, até a comercialização desses produtos e serviços. Um dos fatores mais importantes que garantem a qualidade dos produtos e processos é a Integridade de Dados. Esta é uma característica essencial da segurança da informação, refere-se à confiabilidade e consistência de todas as informações ao longo de seu ciclo de vida útil, desde a sua geração, até sua destruição. Sendo assim, este artigo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a importância da Integridade de Dados para a Indústria Farmacêutica. Com este estudo pôde-se concluir que é de extrema importância que as Indústrias Farmacêuticas assegurem a integridade de seus dados gerados ao longo do ciclo de desenvolvimento, fabricação e venda de seus produtos, para evitar conseqüências para sua reputação e, riscos aos consumidores e pacientes que fazem o uso de seus produtos.

Palavras-chave: integridade de dados; ALCOA; indústria farmacêutica; garantia da qualidade.

ABSTRACT

During the Second World War, a great evolution in chemical processes and pharmacological knowledge could be observed, starting the mass production of medicines and, consequently, the production of medicines based on the world's needs. Thus, the sector began to invest heavily in the research and development of new drugs, in addition to the production of pharmaceutical supplies to meet the needs of the industries. During this period, the Pharmaceutical Industry

¹ Graduada em Farmácia – Universidade Estadual de Londrina (UEL) – ellaxcardoso@gmail.com

² Professora – Universidade Estadual de Londrina – janirafael@yahoo.com.br

began to evolve into the way we know nowadays. In order to ensure the quality of processes, products and the sale of medicines safely, the Pharmaceutical Industry and its sectors must follow specific national and international legislation proposed by regulatory bodies. These laws dictate from the principles of Good Manufacturing Practices to the commercialization of these products and services. One of the most important factors that guarantee the quality of products and processes is Data Integrity. This is an essential characteristic of data security, it refers to the reliability and consistency of all data throughout its life cycle, from its generation to its destruction. Therefore, this article aimed to carry out a bibliographical research on the importance of Data Integrity for the Pharmaceutical Industry. With this study, it was possible to understand that it is extremely important for Pharmaceutical Industries to ensure the integrity of their data generated throughout the development, manufacture and sale of their products, to avoid consequences for their reputation and risks to consumers and patients who consume their products.

Keywords: data integrity; ALCOA; pharmaceutical industry; quality warranty.

1 INTRODUÇÃO

A busca pela cura e prevenção de doenças têm sido um tópico de grande importância desde as mais antigas civilizações. No século XIX, a busca por substâncias específicas de plantas medicinais, marcou o início do desenvolvimento de medicamentos da forma como conhecemos atualmente. Várias descobertas contribuíram para a evolução do desenvolvimento e produção de medicamentos, tendo como principal fundamento a evolução química que permitiu o isolamento da Morfina em 1806, até a sintetização da Aspirina através do Ácido Salicílico em 1897 (Calixto; Siqueira, 2008).

Porém, o maior marco histórico na evolução da Indústria Farmacêutica Moderna, foi a Segunda Guerra Mundial. Pode-se observar uma grande evolução nos processos químicos e conhecimentos farmacológicos, dando-se início a produção de medicamentos em massa e, conseqüentemente, a produção de medicamentos baseados na oferta e demanda mundial. Dessa forma, o setor farmoquímico começou a investir fortemente na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, além da produção de insumos farmacêuticos para suprir as necessidades das indústrias (Scherer, 2000; Malerba; Orsenigo, 2015).

A fim de garantir a qualidade dos processos, produtos e comercialização de medicamentos de forma eficaz e segura, a Indústria Farmacêutica e seus setores, devem seguir legislações nacionais e internacionais específicas propostas por órgãos regulatórios. Essas legislações ditam desde princípios de Boas Práticas de Fabricação, até a comercialização desses produtos e serviços (Barros, 2005).

Um dos fatores mais importantes que garantem a qualidade dos produtos e processos é

a Integridade de Dados. Esta é uma característica essencial da segurança da informação e, refere-se à confiabilidade e consistência de todas as informações ao longo de seu ciclo de vida útil, desde a sua geração, até sua destruição (Rattan, 2018).

Na Indústria Farmacêutica, os dados podem ser gerados através de diferentes fontes e, são um requisito imprescindível frente aos órgãos reguladores e também, na tomada de decisões sobre os produtos e processos da Indústria (Bhadrashette, 2018). Sendo assim, o objetivo deste artigo é compreender qual a importância da Integridade de Dados para a Indústria Farmacêutica e quais consequências a não conformidade da Integridade de Dados pode trazer para a Indústria.

2 METODOLOGIA

Para obter as respostas acerca da importância da Integridade de Dados na Indústria Farmacêutica, foi feito um estudo de artigos, trabalhos acadêmicos, matérias de jornais, dissertações e afins, que foram selecionados tomando como base o tema de pesquisa, foi realizado a busca destes materiais principalmente através das palavras-chave “Indústria Farmacêutica”, “Integridade de Dados”, “ALCOA” e “Garantia da Qualidade” através das plataformas Scholar Google, Scielo e PubMed. Os artigos selecionados são dos anos de 1989 à 2022. Este trabalho foi realizado através da metodologia de pesquisa explicativa, favorecendo uma liberdade na análise e possibilitando conhecer diferentes perspectivas sobre o tema a fim de se chegar a uma conclusão.

3

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 A Indústria Farmacêutica

O interesse pela produção, desenvolvimento e descoberta de recursos que tratassem e curassem doenças é algo que sempre esteve presente na civilização humana (Calixto; Siqueira, 2008).

As Indústrias Farmacêuticas nem sempre foram grandes empresas da forma como conhecemos atualmente. Inúmeros acontecimentos culminaram para o surgimento e desenvolvimento da Indústria Farmacêutica, dentre eles, podemos citar a expansão europeia pelo Oriente e América que ocasionou a introdução de inúmeras drogas de interesse terapêutico e desconhecidas à Europa, a revolução científica do século XVII e, a descoberta dos primeiros

princípios ativos no início do século XIX como a codeína, papaverina, atropina, entre outros (Viotti, 2020).

Apesar da primeira Indústria Farmacêutica ter sido fundada em 1668 na Alemanha, podemos considerar que o setor só começou a atingir as proporções atuais durante a Primeira e Segunda Guerra Mundial. Apesar de ter sido um período muito difícil para a humanidade, a Segunda Guerra Mundial foi um período de muitos experimentos e avanços científicos, além disso, devido a guerra, houve-se a necessidade de produção de medicamentos em uma escala nunca vista anteriormente. Atualmente, o setor da Indústria Farmacêutica é um dos setores mais rentáveis e com maior índice produtivo do mundo (Yamakawa, 1995; Quinn, 2013).

Por se tratar de uma Indústria que fabrica produtos que geram um impacto direto na saúde dos indivíduos, é necessário que sigam leis que ditam os parâmetros mínimos exigidos para que os produtos possam ser comercializados no mercado. As legislações da Indústria Farmacêutica são extremamente rigorosas e, o não cumprimento desses requisitos pode gerar graves consequências, tanto para a Indústria, quanto para os consumidores. Um setor fundamental para a implementação e cumprimentos dessas legislações é o da Garantia da Qualidade (Corbillón; Texidor; Seino, 2019; Ravindranath; Mayuri, 2019).

4

3.2 A Garantia da Qualidade na Indústria Farmacêutica

O conceito de “Qualidade” para a Indústria Farmacêutica não está bem elucidado, mas pode-se dizer que é o cumprimento de exigências e procedimentos que garantam que o produto fabricado esteja dentro das especificações mínimas exigidas e esperadas pelos usuários, sendo assim, um produto de qualidade deve ser seguro e eficaz (Ravindranath; Mayuri, 2019).

Durante muitos anos, a qualidade dos produtos farmacêuticos não foi uma preocupação importante no setor. A criação do conceito de Boas Práticas de Fabricação Atuais (cGMP - Current Good Manufacturing Practices) pelo órgão regulatório Food and Drug Administration (FDA) foi de extrema importância para garantir a qualidade dos produtos fabricados pela Indústria Farmacêutica no século XXI. Desde a criação deste conceito, a preocupação com a Qualidade está cada vez maior no setor (Woodcock, 2004).

O setor da Garantia de Qualidade na Indústria Farmacêutica opera de forma a garantir a qualidade de todos os produtos e processos envolvidos na fabricação dos medicamentos. Pode-se dizer que o setor da Garantia da Qualidade está no topo de toda a cadeia produtiva pois, está envolvido em todas as etapas do processo de fabricação até a liberação do produto acabado

para ser comercializado, garantindo que tais produtos atendam aos padrões de qualidade exigidos, assegurando sua segurança e eficácia aos consumidores (Leonardi, 2020; Singh; Dhalla, 2010).

A Garantia da Qualidade pode ser dividida em alguns subsetores, sendo que essa classificação pode variar de acordo com a empresa, porém as funções realizadas pelo setor em si seguem um escopo. Dentre as diversas funções destinadas ao setor, podemos citar a qualificação de fornecedores, auto inspeções e auditorias de qualidade, validação e qualificação, investigação de desvios de qualidade e implementação de medidas preventivas e corretivas junto às áreas envolvidas, investigação de reclamações de mercado, administração do sistema de controle de mudanças, revisão dos produtos, gerenciamento dos procedimentos operacionais padrão, realização de treinamentos em Boas Práticas de Fabricação, revisão da documentação de lotes de produtos fabricados e, liberação do produto ao mercado. Sendo assim, de maneira geral, podemos dizer que a Garantia da Qualidade trabalha de forma a prevenir, investigar e buscar formas de corrigir desvios de qualidade a fim de garantir a qualidade dos produtos (Leonardi, 2020).

5

3.3 Integridade de Dados

A Integridade de Dados é um fator essencial para a Indústria Farmacêutica. É através da Integridade de Dados que garantimos a confiabilidade e consistência das informações geradas (Rattan, 2018).

Na Indústria Farmacêutica, os dados podem ser gerados através de diferentes fontes e, são um requisito imprescindível frente aos órgãos reguladores e também, na tomada de decisões sobre os produtos e processos da Indústria. Os dados obtidos durante todo o ciclo de vida do produto vão ditar se este está de acordo com as Boas Práticas de Fabricação, Boas Práticas Laboratoriais e Boas Práticas Clínicas (Bhadralette, 2018).

Sendo assim, é de extrema importância que a Indústria Farmacêutica garanta a integridade dos dados durante todo o seu ciclo. Para isso, em 2003, a agência reguladora norte-americana, Food and Drug Administration (FDA) publicou um guia para que todos os registros e assinaturas seguissem conceitos relacionados à integridade de dados, os conceitos ALCOA (Tabela 1). Em 2021, a agência reguladora europeia, European Medicines Agency (EMA), atualizou esses princípios, criando os princípios “ALCOA++” (Tabela 1) (FDA, 2003; Ema, 2021).

Tabela 1 – Descrição dos princípios ALCOA++.

Atribuível (<i>Attributable</i>)	O dado deve ser atribuível a quem realizou a ação e quando foi realizada através de uma assinatura manual ou eletrônica com data
Legível (<i>Legible</i>)	O dado deve ser registrado de forma legível e permanente
Contemporâneo (<i>Contemporaneous</i>)	O dado deve ser registrado no momento em que a ação ocorre
Original (<i>Original</i>)	O dado deve ser registrado diretamente no documento oficial, evitando anotações provisórias ou transcrição dos dados
Acurado (<i>Accurate</i>)	O dado não deve conter erros, deve ser completo e verdadeiro, refletindo exatamente o que ocorreu durante o processo
Duradouro (<i>Enduring</i>)	O dado deve ser registrado de forma que fique intacto durante todo o ciclo de vida da informação
Disponível (<i>Available</i>)	O dado deve ser registrado de forma que mantenha-se disponível quando necessário
Completo (<i>Complete</i>)	Os dados registrados devem ser a representação completa da observação feita, sendo registrados no contexto original, com todas as informações necessárias
Consistente (<i>Cosistent</i>)	Os dados devem ser registrados de forma a garantir a consistência das definições, geração do dado e gerenciamento dos mesmo, a fim de se evitar contradições
Rastreável (<i>Traceable</i>)	Os dados devem ser registrados de forma a garantir a rastreabilidade da informação durante todo seu ciclo de vida, incluindo a rastreabilidade de mudanças de dado ou contexto daquela informação

Fonte: EMA (2021)

Além dos princípios ALCOA++ relacionados Integridade de Dados, temos também a RDC 658/2022 que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamento, abordando temas que auxiliam na garantia da Integridade de Dados como, por

exemplo, o Capítulo V que trata sobre temas relacionados a documentação. De acordo com a seção III do capítulo V: os dados manuscritos devem ser registrados de maneira clara, legível e indelével (Art. 123); os registros devem ser realizados ou completados sempre que uma ação for realizada e de modo a permitir que todas as atividades significativas relativas à fabricação de medicamentos sejam rastreáveis (Art. 124); toda a alteração feita no registro de um documento deve ser assinada e datada, devendo permitir a leitura da informação original (Art. 125) e, quando apropriado, o motivo da alteração deve ser registrado (Brasil, 2022). A Figura 1 ilustra um exemplo de como registrar corretamente os dados; no exemplo, o colaborador responsável por realizar a atividade, cometeu um erro no momento de registrar o dado e, realizou a correção necessária. É possível observar que o dado registrado incorretamente ainda está legível, a justificativa do erro foi registrada e, devido a assinatura do colaborador e a data registrada, a informação é rastreável.

Figura 1 – Exemplo de registro de dado seguindo as Boas Práticas de Fabricação

Instrução de Pesagem		Realizado por: (Visto/Data)
1. Pese 0,45mg de Lactose e registre o peso no campo a seguir:	4513 ^① mg 0,4513 mg	A 08/11/2022

① Erro de escrita. A 08/11/2022

Fonte: Próprio Autor

Apesar das Indústrias Farmacêuticas seguirem os princípios ALCOA++ para manter a integridade de dados, as investigações realizadas pelas próprias indústrias e, inspeções realizadas por órgãos regulatórios acabam identificando não conformidades no que se diz respeito à este tópico (FDA, 2018). O não cumprimento das normas de integridade de dados pode acarretar diversas consequências para a empresa como, por exemplo: advertências e multas, perda de licenças de produção e comercialização de produtos, recolhimento de produtos do mercado, dificuldades para aprovação de novos produtos, entre outros (Rattan, 2018). Além disso, os colaboradores envolvidos no não cumprimento destas normas, podem sofrer consequências, podendo chegar até a penalidade criminal (Kumar, 2017). A Figura 2 ilustra um exemplo de não cumprimento das Boas Práticas de Fabricação no registro de um dado. É possível observar que partes da informação registrada está ilegível, além disso, não é possível rastrear o autor e a data do dado registrado, uma vez que não há assinatura e nem registro de data no documento. Informações como estas são muito importantes durante o ciclo de vida do

medicamento pois, por exemplo, caso ocorra algum desvio de qualidade em alguma etapa de produção, a disponibilidade de informações sobre os dados do processo garante que a falha ocorrida não está relacionada àquela informação, auxiliando a descoberta da causa raiz de tal desvio.

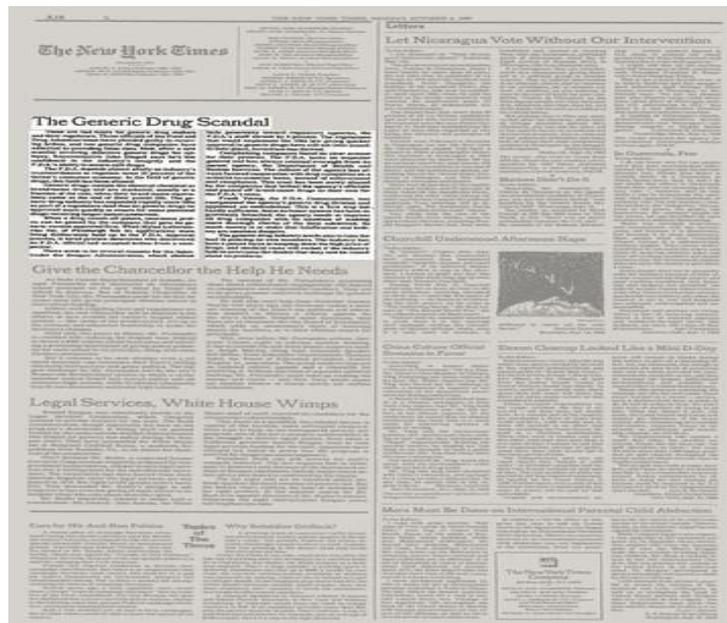
Figura 2 – Exemplo de não cumprimento das Boas Práticas de Fabricação no registro de um dado

Durante o processo de produção do lote MX548 do produto ESPIRONOLACTONA, houve uma parada do equipamento durante as 23:45 a 23:45, ocasionando no atraso da fase de

Fonte: Próprio Autor

Entre 1984 e 1989, um escândalo no setor da Indústria Farmacêutica envolvendo a aprovação de medicamentos genéricos para venda ao público mostrou a importância da Integridade de Dados (Mulligan, 1989). No ano de 1988, houve uma grande investigação onde foi possível detectar que inúmeras Indústrias Farmacêuticas haviam falsificado dados a fim de obter a autorização do FDA para comercialização de produtos genéricos, a falsificação de dados corrompe os princípios de Integridade de Dados, uma vez os dados falsificados não são confiáveis, sendo assim, não sendo possível garantir a qualidade, segurança e eficácia de tais medicamentos. Logo mais, em 1989, o FDA investigou 13 Indústrias Farmacêuticas e, após a investigação, a produção e venda de inúmeros medicamentos foi suspensa e, os produtos foram recolhidos do mercado, gerando um enorme prejuízo, além de condenações criminais e multas (Boehm *et al.*, 2013; Kumar, 2017). O fato ocorrido foi publicado em diversos veículos de notícia de grande alcance, como demonstrado na Figura 3 uma publicação no jornal estadunidense “The New York Times”, um dos maiores e mais famosos veículos de notícia mundialmente. As consequências desse escândalo podem ser observadas até os dias atuais através do estigma acerca da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos genéricos pela população (Kirking *et al.*, 2001).

Figura 3 – “O Escândalo dos Genéricos” publicado no jornal “New York Times” em 02 de Outubro de 1989



Fonte: New York Times (1989)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

9

A Integridade de Dados garante que todos os dados gerados durante o ciclo de vida do produto sejam verídicos e permite que haja a rastreabilidade de todas as informações, conferindo assim uma maior segurança. Houveram acontecimentos envolvendo o não cumprimento da integridade de dados que tem impacto na Indústria Farmacêutica e nos pacientes até os dias atuais, como foi o caso do escândalo dos genéricos. Sendo assim, é de extrema importância que as Indústrias Farmacêuticas assegurem a integridade de todos os dados gerados ao longo do ciclo de desenvolvimento, fabricação e venda de seus produtos, para evitar consequências para sua reputação e, riscos aos consumidores e pacientes que fazem o uso de seus produtos.

REFERÊNCIAS

BARROS, E. M. *Influência das boas praticas de fabricação na efetividade da manufatura farmaceutica*. 2005. 146 f. Dissertação (Engenharia Mecânica) — Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

BHADRASHETTE, M. S. Overview of Data Integrity issues in the Pharmaceutical Industry. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, v. 50, n. 2, p. 95-

101, mar. 2018.

BOEHM, G. *et al.* Development of the generic drug industry in the US after the Hatch-Waxman Act of 1984. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 3, n. 5, p. 297-311, set. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 658, de 30 de abril de 2022*. Dispõe sobre Boas Práticas de fabricação de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2022.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA, J. M. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. *Gazeta Médica da Bahia*, v. 78, n. 1, p. 98 – 106, Julho 2008.

CORBILLÓN, L. M.; TEXIDOR, R. F.; SEINO, D. G. Los sistemas computadorizados: la industria farmacéutica y sus regulaciones. *Revista Cubana de Ingeniería*, v. 10, n. 3, p. 27 – 33, set. 2019.

EMA. *Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials*. European Medicines Agency, p. 13-14, 2021.

FDA. *Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers (Guidance for Industry)*. Food and Drug Administration, 2018.

FDA. *Electronic Records and Electronic Signatures - Scope and Application (Guidance for Industry)*. Food and Drug Administration, 2003.

10

KIRKING, D. *et al.* Pharmacists' Individual and Organizational Views on Generic Medications. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, v. 41, n. 5, p. 723-728, set. 2001.

KUMAR, J. S. Strategy to avoid data integrity issues in pharmaceutical industry. *The Pharma Innovation Journal*, v. 6, n. 2, p. 110 – 115, 2017.

LEONARDI, E. *Como funciona a Garantia da Qualidade na indústria farmacêutica*. 2020. Disponível em: [:com:br/industria-farmaceutica/251-como-funciona-agarantia-da-qualidade-na-industria-farmaceutica](https://www.gov.br/industria-farmaceutica/251-como-funciona-agarantia-da-qualidade-na-industria-farmaceutica). Acesso em: 27 out. 2022.

MALERBA, F.; ORSENIGO, L. The evolution of the pharmaceutical industry. *Taylor & Francis Journals*, v. 57, n. 5, p. 664-687, jul. 2015.

MULLIGAN, C. *The generic drug scandal*. New York Times, Sessão A, p. 18 –, Outubro 1989.

QUINN, R. Rethinking Antibiotic Research and Development: World War II and the Penicillin Collaborative. *American Journal of Public Health*, v. 103, n. 3, p. 426-434, mar. 2013.

RATTAN, A. K. Data Integrity: History, Issues, and Remediation of Issues. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, v. 72, n. 2, p. 105-116, mar. 2018.

RAVINDRANATH, S.; MAYURI, D. *Role of Quality Assurance Department in Pharmaceutical Industries: A Review*. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2019.

SCHERER, F. The pharmaceutical industry. *Handbook of Health Economics*, v. 1, p. 1297 – 1336, 2000.

SINGH, S. B.; DHALLA, R. S. Effect of Total Quality Management on Performance of Indian Pharmaceutical Industries. *Proceedings of the 2010 International Conference on Industrial Engineering and Operations Management*, Janeiro 2010.

VIOTTI, A. C. de C. As virtudes medicinais do tabaco, a ‘erva santa’, descritas por um missionário europeu no Oriente (c. século XVI). *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Naturais*, v. 15, n. 1, 2020.

WOODCOCK, J. The concept of pharmaceutical quality. *American Pharmaceutical Review*, v. 7, n. 6, p. 10-15, nov. 2004.

YAMAKAWA, K. Historical sketch of modern pharmaceutical science and technology (Part 3). From the second half of the 19th century to World War II. *Yakushigaku Zasshi. The Journal of Japanese history of pharmacy*, v. 30, n. 1, p. 1-10, 1995.