

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Importância da Validação de Sistemas Computadorizados
no contexto das Boas Práticas de Fabricação**

Sabrina Acioli Lins

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Felipe Rebello Lourenço

São Paulo

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me dar saúde e força para permitir concluir mais uma etapa em minha vida.

Ao meu orientador Prof. Felipe Rebello pelo tempo dedicado e auxílio ao longo do processo de elaboração do presente trabalho.

A todas as instituições de ensino pelas quais passei e professores, que contribuíram para o meu desenvolvimento intelectual, de caráter e me trouxeram oportunidades extraordinárias.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio emocional, que é essencial para mim.

Em especial a minha avó Aurenny, que infelizmente não está mais entre nós, mas deixou o seu legado. Vó, vou continuar sendo seu orgulho!

À minha mãe Cristina, minha inspiração de mulher, guerreira, que vem me inspirando e dando suporte ao longo de toda a minha vida.

Às minhas irmãs Fernanda e Gabrielle por serem meus pilares em tudo o que eu preciso e por me compreenderem tão bem.

Ao meu pai Antonio e minha madrastra Marta, por todo o carinho de sempre que me acolhe.

À minha tia Lins, por ser essa mulher incrível, batalhadora e inspiradora, que nunca tira o batom vermelho.

Ao meu amigo Erick que presenciou alguns dos meus melhores e também dos mais difíceis momentos e me ajudou quando mais precisei durante a graduação.

Ao meu amado Rafael, que com muita paciência e amor me incentivou a não desistir em nenhum momento (ILYWWTM).

Ao Sir Brioche, que trouxe momentos de serenidade e felicidade nos períodos mais estressantes.

A todos e todas que contribuíram direta ou indiretamente para eu estar finalizando esta etapa, meu muito obrigada!

RESUMO

Referência: LINS, S. A. **Importância da Validação de Sistemas Computadorizados no contexto das Boas Práticas de Fabricação**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: Validação de Sistemas Computadorizados. Boas Práticas de Fabricação. Gerenciamento de Riscos. Sistema de Qualidade Farmacêutico.

RESUMO: Com o avanço da tecnologia, a Indústria Farmacêutica possibilitou a automatização da produção dos medicamentos e este acontecimento gerou impacto direto nas Boas Práticas de Fabricação. Com isso, surgiu a demanda da Validação de Sistemas Computadorizados. Um processo que além garantir com que os sistemas cumpram os requisitos das autoridades regulatórias, traz maior segurança ao paciente, rastreabilidade e integridade de dados e maior qualidade do produto e dos processos. **OBJETIVOS:** O projeto busca discutir os desafios deste processo, a importância de sua realização e abordar o papel do farmacêutico neste contexto. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica focada em artigos que envolvem discussões sobre o processo de Validação de Sistemas Computadorizados publicados nos últimos 20 anos, e o levantamento foi realizado em bancos de dados como Google Scholar, SciELO, PubMed e Science Direct. Também foram consultados sites de autoridades regulatórias e entidades que são referência no campo farmacêutico. **RESULTADOS:** Foram encontradas barreiras relacionadas a implantação de novas tecnologias no processo produtivo, a integração entre as tecnologias, a falta de mão de obra qualificada e a cibersegurança. Também foram destacadas algumas funções que o profissional farmacêutico pode exercer nesse processo. **CONCLUSÃO:** A Validação de Sistemas Computadorizados tem impacto direto em Boas Práticas de Fabricação, sobretudo levando em conta a automatização crescente dos meios produtivos, e sugere-se que para trabalhos futuros seja avaliada a evolução da Validação de Sistemas Computadorizados ao longo dos anos com a inserção de novas tecnologias no processo produtivo.

ABSTRACT

Reference: LINS, S. A. **The Importance of Computerized Systems Validation in the context of Good Manufacturing Practices**. 2023. Undergraduate Final Project - Pharmacy-Biochemistry - Faculty of Pharmaceutical Sciences - University of São Paulo, São Paulo, 2023.

Key-words: Computerized Systems Validation. Good Manufacturing Practices. Risk Management. Pharmaceutical Quality System.

ABSTRACT: With the advance of technology, the Pharmaceutical Industry has enabled the automation of the production of medicines and this has directly impacted the Good Manufacturing Practices. Thus, the demand for Validation of Computerized Systems arose. A process that not only ensures that systems meet the requirements of regulatory authorities, but also brings greater patient safety, traceability and data integrity, and higher product and process quality. **OBJECTIVES:** The project seeks to discuss the challenges of this process, the importance of its implementation, and to address the role of the pharmacist in this context. **MATERIALS AND METHODS:** A bibliographic review was done, focused on articles that involve discussions about the Computerized Systems Validation process published in the last 20 years, and the survey was performed in databases such as Google Scholar, SciELO, PubMed and Science Direct. The websites of regulatory authorities and entities that are benchmarks in the pharmaceutical field were also consulted. **RESULTS:** Plenty of barriers were found related to the implementation of new technologies in the production process, the integration between technologies, the lack of qualified manpower, and cybersecurity. There was also the highlight of some functions that the pharmaceutical professional can perform in this process. **CONCLUSION:** The Computerized Systems Validation has a direct impact in Good Manufacturing Practices, especially considering the increasing automation of productive means, and it is suggested the evaluation of the evolution of Computerized Systems Validation along the years with the insertion of new technologies in the production process for future works.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 -	Tecnologias atreladas à Indústria 4.0.....	12
Figura 2 -	Representação esquemática de um Sistema Computadorizado.....	16
Figura 3 -	Ciclo de vida de um Sistema Computadorizado.....	19
Figura 4 -	Comparação entre o GAMP e o GVSC da ANVISA.....	20
Figura 5 -	Processo de Validação de Sistemas Computadorizados.....	21
Figura 6 -	Processo de gerenciamento de riscos baseado no Guia ICH.....	23
Figura 7 -	Visão geral do Gerenciamento de Risco à Qualidade (GRQ)	25
Figura 8 -	Método de análise de riscos.....	26
Figura 9 -	Significado ALCOA / ALCOA + / ALCOA ++.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Identificação de novos riscos..... **24**

Tabela 2 - Responsáveis pela Validação de Sistemas Computadorizados e
respectivas funções..... **31**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALCOA	Atribuíveis, Legíveis, Contemporâneos, Originais e Acurados
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPx	Boas Práticas (relacionadas a demais áreas)
CQA	Atributo Crítico de Qualidade
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
FDA	<i>Federal Drug Administration</i> (Agência Regulatória americana)
GAMP	Boas Práticas de Fabricação Automatizada
GRQ	Gerenciamento de Risco à Qualidade
GVSC	Guia de Validação de Sistemas Computadorizados
ICH	Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano
IN	Instrução Normativa
ISO	Organização Internacional de Padronização
ISPE	Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIC/S	Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica
PMV	Plano Mestre de Validação
POP	Procedimento Operacional Padrão
PV	Plano de Validação
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SC	Sistema Computadorizado
SGQ	Sistema de Gerenciamento da Qualidade
VSC	Validação de Sistemas Computadorizados

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 METODOLOGIA	10
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
3.1 HISTÓRICO DA AUTOMATIZAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	11
3.1.1 Modernização das indústrias no Brasil	13
3.2 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	14
3.3 VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS	16
3.3.1 Ciclo de vida de Sistemas Computadorizados.....	19
3.3.1.1. Levantamento e classificação de Sistemas Computadorizados	20
3.3.1.2. Documentações envolvidas	21
3.4 GERENCIAMENTO DE RISCOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	22
3.4.1 O que é risco?	22
3.4.2 Influência da análise de riscos	23
3.4.3 Como funciona o Gerenciamento de Riscos.....	25
3.5 IMPACTO DA VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS	26
3.5.1 Integridade de dados	27
3.5.2 Segurança, eficácia e qualidade	28
3.5.3 Vantagens ao negócio	30
3.6 EQUIPE DE VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS	30
3.6.1 Papel do farmacêutico no time multidisciplinar.....	32
3.6.2.1 Conhecimentos necessários.....	33
3.7 DESAFIOS DA VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS	34
3.7.1 Novidades tecnológicas e integração e de sistemas	34
3.7.2 Mão de obra qualificada e treinamentos	34
3.7.3 Compreensão de normas e guias	35
3.7.4 Segurança cibernética.....	36
3.7.5 Necessidade de mudança da cultura	36
4 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

Com o avanço da tecnologia, as indústrias vêm passando por sucessivas revoluções, sendo que por volta da década de 60 ocorreu a Terceira Revolução Industrial, caracterizada pela possibilidade de automação da produção, graças ao desenvolvimento da computação (SCHWAB, 2016). A partir deste momento, as indústrias começaram a enfrentar os obstáculos relacionados aos sistemas computadorizados: Os desafios abrangem o controle o acesso por múltiplos usuários, a manutenção e monitoramento das mudanças nos sistemas, entre outras questões (FANMUY; SZCZEPANIAK, 2010). Desta forma, surgiu uma demanda pelo maior controle dos processos a partir de estratégias de validação, em busca de maior eficiência e qualidade.

Particularmente, a Validação de Sistemas Computadorizados - VSC na Indústria Farmacêutica se faz mandatória devido ao impacto direto dos sistemas computadorizados em Boas Práticas de Fabricação - BPF. Portanto, o que em algumas empresas se trata de um processo que traz diferencial competitivo, na indústria farmacêutica é uma exigência regulatória. A VSC ajuda a garantir não somente o cumprimento de requisitos das autoridades, como também a segurança ao paciente, rastreabilidade e integridade de dados, maior qualidade dos produtos e dos processos (BRASIL, 2020).

A complexidade da VSC nas indústrias abrange múltiplas decisões: o que testar, quanto testar e para onde os recursos devem ser direcionados, para isso existem documentações específicas que ajudam a nortear o processo de validação através da identificação de elementos chave (MARTIN et PEREZ, 2008).

Parte da validação deve basear-se no Gerenciamento de Riscos, sendo que o risco ao paciente e à qualidade do produto são as principais áreas de preocupação (FERRELL, 2010). Ademais, tudo sempre é documentado para garantir que o sistema atende a um conjunto de requisitos definidos (BRASIL, 2020). O trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a relevância da Validação de Sistemas Computadorizados (VSC) no contexto das Boas Práticas de Fabricação, abordando particularmente o papel e a contribuição do Farmacêutico na VSC, tendo em conta que o tema demanda uma abordagem multidisciplinar durante todo o ciclo de vida dos sistemas computadorizados, inclusive na fase de Gerenciamento de Riscos.

2 METODOLOGIA

O desenvolvimento do trabalho se deu através da realização de uma Revisão Bibliográfica, através das plataformas eletrônicas de alguns dos principais bancos de dados científicos como Google Scholar, SciELO, PubMed e Science Direct. O foco foi dado em artigos publicados em português ou inglês, nos últimos 20 anos.

As buscas foram realizadas utilizando-se palavras-chave/descriptores, respaldadas pelos sinônimos da plataforma DeCS/MeSH: Validação/*Validation*; Sistema computadorizado/*Computerized System*; Validação de Sistemas Computadorizados/*Computerized System Validation/Software Validation*; Gerenciamento de Riscos na Qualidade/*Quality Risk Management*; Boas Práticas de Fabricação/*Good Manufacturing Practices*. A seleção foi feita após a revisão dos títulos e resumos e a bibliografia foi avaliada para identificar estudos que poderiam ser relevantes.

Também foi feito o levantamento de diretrizes e normas regulamentares fundamentadas no tema Validação de Sistemas Computadorizados, em sites da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Food and Drugs Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA), *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), *International Society for Pharmaceutical Engineering* (ISPE), dentre outras entidades reconhecidas no campo farmacêutico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 HISTÓRICO DA AUTOMATIZAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Primeiramente, antes de entrarmos no contexto da Indústria Farmacêutica, precisamos ter uma visão geral do mercado como um todo. Isto posto, é de senso comum a noção do avanço tecnológico que a humanidade vem passando ao longo das décadas. Algumas transformações particulares marcam as diferentes Revoluções Industriais, as quais através da mudança de paradigmas foram trazendo inovações que até hoje são aplicadas continuamente aos meios de produção, trazendo desenvolvimento e aumento na produtividade.

A Primeira Revolução Industrial manifestou-se com o surgimento dos teares mecânicos a vapor e construção de ferrovias na segunda metade do século XVIII, mecanização que trouxe consigo transformações profundas, uma vez que a produção saiu do ambiente doméstico e se concentrou em fábricas centralizadas, resultando em um aumento significativo da produtividade. Praticamente um centenário depois, iniciou-se a Segunda Revolução Industrial, marcada pelo desenvolvimento de linhas de produção contínuas mediante a implantação de esteiras rolantes e divisão do trabalho, possibilitando a produção em massa e tendo o seu auge no Fordismo (DRATH; HORCH, 2014; SCHWAB, 2016).

Em meados da década de 1970 emergiu a Terceira Revolução Industrial, também nomeada como Revolução Digital, quando a automação de processos produtivos através de eletrônica, robótica e programação foi ganhando um espaço significativo. A partir deste momento, tornou-se evidente um aumento na complexidade das tecnologias, com a introdução dos sistemas computadorizados em processos de fabricação (HERMANN et al., 2015; ALBERTIN; ELIENESIO; AIRES, 2017).

A Quarta Revolução Industrial, também conhecida pelo termo introduzido em 2011 "Indústria 4.0" vem acontecendo agora e traz a aplicação dos sistemas ciber-físicos (ou CPS, sigla em inglês para *Cyber-Physical Systems*) em produção industrial. Resumidamente, este conceito traz uma integração profunda entre elementos físicos e computacionais, de forma a otimizar a produção (SIGOV et al., 2022).

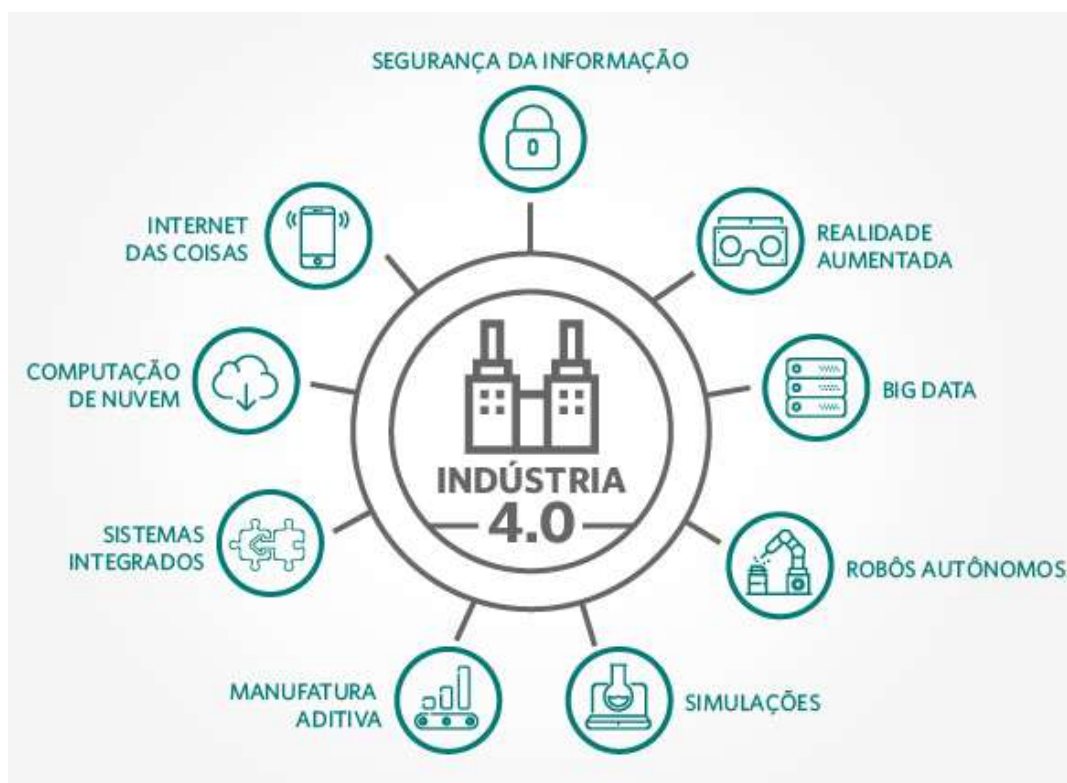
A concepção do termo "Indústria 4.0" veio dos alemães e consiste basicamente em integrar internet e produção. A ideia vai além do conceito de inserir eletrônicos na

produção, ela está atrelada a juntar subelementos do processo de produção através da *Internet of Things (IoT)*, expressão em inglês para Internet das Coisas (TUPA; SIMOTA; STEINER, 2017).

Sendo assim, temos que diversos setores, incluindo o farmacêutico, buscam se adaptar a Indústria 4.0 (abordagem que trouxe a denominação “Pharma 4.0”), entretanto existe uma limitação que são as imposições das autoridades regulatórias, muito presentes neste setor. Logo, apesar dos benefícios e oportunidades trazidos pela implementação de tecnologias, ainda existem obstáculos a serem superados, não somente no âmbito regulatório como também em aspectos sociais e econômicos (FRANCISCO, 2021).

A figura 1, a seguir, retrata de forma não exaustiva a representação de novidades tecnológicas associadas à Indústria 4.0, demonstrando que os avanços se ramificam em várias possibilidades:

Figura 1 - Tecnologias atreladas à Indústria 4.0



Fonte: GRILLETI, Laís. Indústria 4.0: as oportunidades de negócio de uma revolução que está em curso. Endeavor, 2017. Disponível em: <<https://endeavor.org.br/tecnologia/industria-4-0-oportunidades-de-negocio-de-uma-revolucao-que-esta-em-curso/>>. Acesso em 20 de maio de 2023.

3.1.1 Modernização das indústrias no Brasil

A Indústria 4.0 é uma tendência global que tem sido seguida por muitos países. No Brasil, a adoção dessa nova era industrial acabou se tornando estratégica dado um cenário onde a integração de tecnologias gera novidades como: maior automação, flexibilidade de produção, eficiência de processos, economia de energia, melhoria da qualidade dos produtos, redução de custos de produção e custos administrativos, desenvolvimento ágil de novos produtos, geração de novos modelos de negócios e muito mais. Esses fatores contribuem significativamente para aumentar a competitividade no mercado (VERMULM, 2018).

De acordo com um relatório sobre a Indústria 4.0 brasileira publicado pela Confederação Nacional da Indústria (CNI) em 2022, 69% das 1.691 empresas consultadas já adotam ao menos 1 tecnologia digital de uma lista composta por 18 aplicações, porém 26% utilizam de 1 a 3 tecnologias, enquanto somente 7% utilizam 10 ou mais, o que é um fator de atenção já que a Indústria 4.0 depende intrinsecamente da complementaridade entre as tecnologias digitais (CNI, 2022).

Segundo o mesmo relatório, os setores Farmacêutico e Farmoquímico se destacam como sendo de alta intensidade tecnológica. Esses setores utilizam extensivamente uma variedade de tecnologias digitais e estão na vanguarda da adoção de tecnologias que ainda são pouco exploradas em outras indústrias (CNI, 2022).

Apesar dos avanços, ainda existem muitos desafios a serem enfrentados para que o Brasil possa ascender na Indústria 4.0. Entre eles, estão a falta de infraestrutura adequada para a implementação de tecnologias avançadas, os custos elevados, a falta de domínio sobre as novas tecnologias e a escassez de mão de obra qualificada (ALBERTIN; ELIENESIO; AIRES, 2017; TAKAYAMA; PANHAN, 2022).

Somente certas iniciativas serão capazes de causar uma transformação no cenário da digitalização no Brasil, como por exemplo o financiamento de projetos, investimentos na qualificação de profissionais e o estímulo a parcerias entre clientes e fornecedores de novas tecnologias. Desta forma, é possível criar um ambiente favorável à implementação efetiva de novas tecnologias, podendo impulsionar o desenvolvimento e a competitividade do país (ALBERTIN; ELIENESIO; AIRES, 2017).

3.2 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Muito se ouve falar sobre “Boas Práticas” ou “BPx”, não somente no contexto da Indústria Farmacêutica. As Boas Práticas compreendem uma série de medidas fundamentadas em regulamentos e diretrizes, baseadas na rastreabilidade de uma cadeia de eventos e na atribuição correta de registros, garantindo de forma sistemática e harmônica a segurança do produto, mantendo a qualidade em todos os processos (HAMMOND, 2021).

A letra "x" em "BPx" é utilizada como uma variável para representar diversas áreas em que as Boas Práticas são aplicáveis. Por exemplo, temos BPF para "Fabricação", BPL para "Laboratório", BPD para "Distribuição", e assim por diante. Essa abordagem permite uma adaptação das Boas Práticas de acordo com contextos específicos (OMS, 2016). Devido a amplitude do tema BPx, o presente trabalho busca focar nas Boas Práticas de Fabricação (BPF), logo a abordagem do tema Validação de Sistemas Computadorizados estará voltada ao ambiente de produção industrial.

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) estão relacionadas a manufatura de produtos como princípios ativos, medicamentos, dispositivos médicos, entre outros, de acordo com as recomendações de agências regulatórias, de forma a manter um padrão que evidencie que todas as medidas possíveis foram tomadas para o produto ser seguro (HAMMOND, 2021). Essas medidas auxiliam as empresas a se adequarem aos requisitos necessários de forma a garantir a conformidade e a qualidade desde a escolha da matéria prima até a finalização do produto (FONTES, 2017).

Os requisitos de BPF incluem pontos como controle de qualidade, manutenção e limpeza de ambientes, treinamento adequado dos colaboradores, validação e qualificação de processos, até a rastreabilidade dos produtos ao longo de sua cadeia produtiva (BRASIL, 2022).

Isto é muito relevante quando analisamos sob o ponto de vista farmacêutico, uma vez que um medicamento de baixa qualidade gera mais riscos à saúde do paciente. Podemos imaginar um cenário em que o medicamento contenha uma quantidade inadequada do princípio ativo. Quais seriam as potenciais repercussões para a saúde do paciente? Existem diversas possibilidades, tais como a redução da eficácia do tratamento, ocorrência de eventos adversos decorrentes de superdosagem e, em casos extremos, até mesmo consequências letais para o indivíduo que o utiliza.

Além disso, acaba sendo um desperdício de dinheiro para o governo e consumidores (OMS, 2015).

Os países têm a capacidade de estabelecer seus próprios requisitos para as BPF, podendo se orientar, por exemplo, pelas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS). Exemplos conhecidos são as BPF estabelecidas pela agência regulatória dos Estados Unidos *Food and Drug Administration* (FDA) desde os anos 70 (normas 21 CFR *Parts* 210 e 211 para medicamentos e 21 CFR 820 para dispositivos médicos), que são consideradas referência global, assim como as BPF estabelecidas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA na sigla em inglês, para *European Medicines Agency*). Além disso, existe a harmonização de requisitos, como podemos ver por exemplo na Convenção de Inspeção Farmacêutica (*Pharmaceutical Inspection Convention* - PIC/S), que envolve vários países que padronizam suas normas (OMS, 2015; HAMMOND, 2021).

Em 1995 foi estabelecido no Brasil o primeiro regulamento inspirado nos guias da OMS, a Portaria SVS/MS nº 16, de 6 de março de 1995, introduzido com o propósito de garantir a conformidade com o Guia de Boas Práticas de Fabricação para Indústrias Farmacêuticas. Todavia, nesta época não tínhamos a ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que teve sua criação apenas em 1999 pela Lei nº 9.782 e, desde então, vem assumindo o seu papel regulatório no Brasil (FUSINATO et al, 2021). A seguir estão as normas de BPF de medicamentos publicadas desde a criação da ANVISA:

- RDC nº 134 de 13 de julho de 2001
- RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003
- RDC nº 17, de 16 de agosto de 2010
- RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019
- RDC nº 658, de 30 de março de 2022

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) mais recente de BPF que está em vigor é a RDC Nº 658, de 30 de março de 2022. A publicação de resoluções da ANVISA que abordam Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos fez as indústrias farmacêuticas brasileiras se adaptarem às necessidades regulatórias, adequando suas estruturas de produção e gerenciamento (FONTES, 2017).

3.3 VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

O tópico Validação de Sistemas Computadorizados (VSC) é abrangente, portanto, inicialmente o trabalho buscará definir o que são sistemas computadorizados, elucidar o conceito de validação e, em seguida, abordar o assunto específico da VSC, destacando algumas de suas particularidades.

Um Sistema Computadorizado (SC) é composto por: *hardware*, *software* e componentes de rede, juntamente com as funções controladas e documentação associada (PIC/S, 2007), como é ilustrado na figura 2, a seguir:

Figura 2 - Representação esquemática de um Sistema Computadorizado



Fonte: Adaptado do Guia de Validação de Sistemas Computadorizados da ANVISA (2020).

Esses sistemas vêm com o intuito de automatizar processos, trazendo várias funcionalidades como análise de dados, monitoramento de equipamentos, controle em processo, e assim por diante. Na indústria farmacêutica, considerando o ambiente fabril, temos que os SC participam dos processos de produção e armazenamento dos produtos, podendo incluir programas de controle de estoque, gerenciamento de dados, monitoramento de temperatura, entre outros.

O Guia de Qualificações e Validações do Sindusfarma comenta sobre alguns os processos que os SC abrangem, de forma não exaustiva:

[...] equipamentos automatizados utilizados nas etapas de fabricação, controles em processo (supervisórios, etc.), sistemas de gerenciamento de documentos (GED), monitoramento ambiental, gestão (ERP), gerenciamento de laboratório (LIMS), gerenciamento de treinamento, gerenciamento de logística (WMS), ferramentas da qualidade, gerenciamento de transporte (TMS) (MORETTO; CALIXTO, 2016).

Segundo a RDC Nº 658, de 30 de março de 2022, a validação é a conduta de “provar, de acordo com os princípios das Boas Práticas de Fabricação, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente leva aos resultados esperados” (BRASIL, 2022).

Ao considerarmos a validação no âmbito dos sistemas computadorizados, a VSC permite que os processos, especialmente os automatizados, estejam sob controle e que as BPF estejam sendo cumpridas nas indústrias. As empresas precisam da validação para adequação às normas legislativas e manutenção das parcerias produtivas (FONTES, 2017).

Para se ter uma noção de como esse fluxo veio se estabelecendo, nos anos 80 o FDA já estava publicando guias como o *Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing* (1983) e o *Guideline on General Principles of Process Validation* (1987) que marcam o começo da validação dos processos e dos sistemas computadorizados (HAMMOND, 2021).

Em 2011, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou o *Annex 11*, um guia que estabelece requisitos gerais para a validação de sistemas utilizados em atividades regulamentadas pelas autoridades de saúde da União Europeia. O objetivo é garantir a integridade, segurança e confidencialidade dos dados gerenciados por esses sistemas, além de garantir sua adequação, confiabilidade e desempenho (EMA, 2011).

A IN nº 43/2019 da ANVISA, que teve como base o *Annex 11* da EMA, informa que mesmo que haja substituição de uma operação manual por um SC, “não deve haver diminuição na qualidade do produto, controle de processo, garantia da qualidade ou um aumento do risco geral para o processo.” (EMA, 2011; BRASIL, 2019). É interessante levar esse ponto em consideração, especialmente considerando a atual conjuntura, no qual estamos testemunhando a adoção de soluções inovadoras nos processos, como Internet das Coisas (IoT), Inteligência Artificial (IA) e a robótica, que estão transformando a maneira como as empresas operam (SCHWAB, 2016). À

medida que a inovação continua a avançar, a necessidade de adequação da VSC se torna cada vez mais relevante.

Visando esclarecer melhor o processo para os responsáveis pela VSC, existem diversos guias auxiliares. Através da ISPE - *International Society for Pharmaceutical Engineering*, em 1994 surgiu o primeiro GAMP - *Good Automated Manufacturing Practice*, um guia técnico de VSC que é uma das principais referências nesta área, atualmente na versão 5 (RAGHUN et al, 2013). O GAMP-5 surgiu como um guia para a aplicação de princípios de Gerenciamento de Riscos no desenvolvimento de sistemas computadorizados em contextos BPx (MARTIN; PEREZ, 2008).

Além disso, em março de 2020, a ANVISA publicou a versão mais atualizada do Guia de Validação de Sistemas Computadorizados (GVSC), sendo a referência nacional neste assunto que traz diretrizes importantes e esclarece os principais pontos de VSC, incorporando também o GAMP-5. O GVSC fornece um conjunto de atividades que integram o ciclo de vida do sistema computadorizado. Quando realizadas em sequência, não apenas facilitam o atendimento às exigências regulatórias, como também garantem a qualidade do sistema e permitem que este seja adequado ao uso pretendido (BRASIL, 2020).

Todavia, ainda existem outras referências que podem ser utilizadas, como o FDA 21 CFR *Part* 11, publicado em 1997 e que trouxe recomendações para garantia da segurança e exatidão de dados e sistemas computadorizados, tendo uma versão “revisada” em 2003, com contribuições mais atuais da agência (FDA, 2003; FANMUY et SZCZEPANIAK, 2010; HAMMOND, 2021).

Em suma, a VSC é um processo essencial para garantir que os sistemas funcionem corretamente e de forma confiável, de modo a cumprir as normas e regulamentações aplicáveis e garantir a segurança dos produtos e serviços oferecidos.

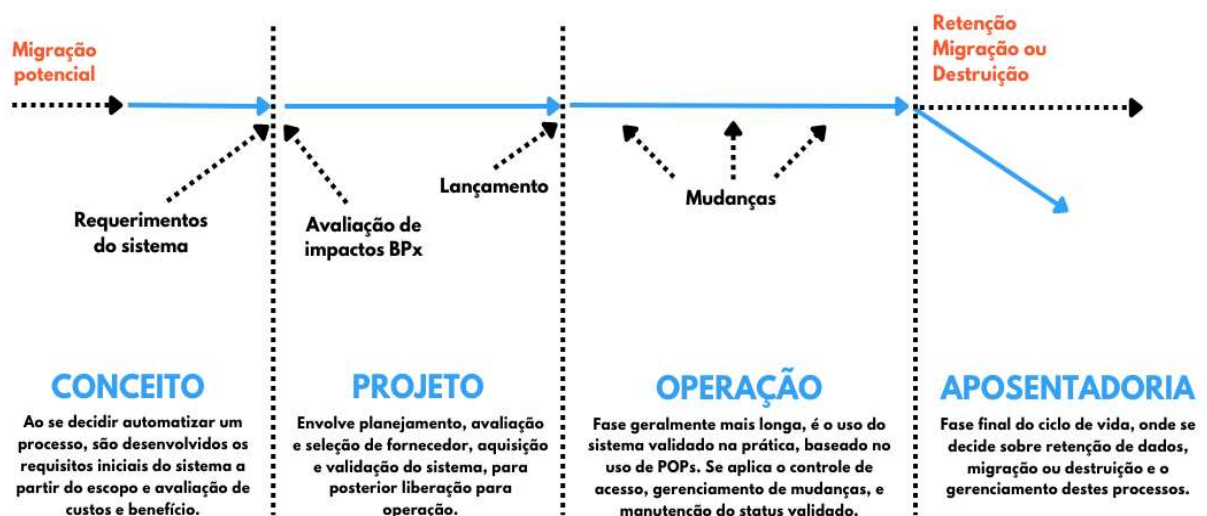
3.3.1 Ciclo de vida de Sistemas Computadorizados

De acordo com o Guia *Good Practices for Computerised Systems in Regulated “Gxp” Environments* do PIC/S, o conceito de ciclo de vida é uma abordagem iniciada com a “identificação dos requisitos de usuário, continua através do design, integração, qualificação, validação do usuário, controle e manutenção, e acaba somente quando o uso comercial do sistema é descontinuado.” (PIC/S, 2007).

É essencial o entendimento do processo que está sendo automatizado, uma vez que isso fundamenta a tomada de decisões que levarão aos requisitos do sistema. Desta forma, o SC poderá atender as demandas do processo de forma eficaz, trazendo benefícios ao negócio. Um detalhe é que os fornecedores de produtos e serviços ligados a SCs que tenham uma avaliação satisfatória podem ser envolvidos em qualquer fase do ciclo de vida conforme aplicável (BRASIL, 2020).

Para tanto, existem aspectos críticos a serem considerados, para onde os esforços na construção do sistema deverão ser concentrados, como segurança do paciente, qualidade do produto e integridade de dados. Este planejamento só pode ocorrer de maneira controlada e fundamentada graças à aplicação sistemática do Gerenciamento de Riscos baseado em Ciência, onde se pratica “avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos”, determinando-se por fim a abrangência das especificações do sistema (BRASIL, 2020). A figura 3 apresenta resumidamente uma ilustração do ciclo de vida de um SC:

Figura 3 - Ciclo de vida de um Sistema Computadorizado



Fonte: Elaborado pela autora com base no Guia de Validação de Sistemas Computadorizados da ANVISA (2020).

3.3.1.1. Levantamento e classificação de Sistemas Computadorizados

No início da VSC necessariamente é realizado um levantamento de todos os sistemas utilizados pela empresa, o que é chamado de Inventário Geral. Com os números em mãos, os encarregados pela validação devem realizar a avaliação criteriosa de cada um deles, entendendo quais as funcionalidades envolvidas, quais os impactos na organização, para então poder classificar os tipos de sistema de acordo com a relevância BPx, avaliando mais especificamente os fatores que causam impactos ao paciente. Quanto mais crítico for o resultado da avaliação, maior atenção deve ser dada no momento da validação (FONTES, 2017).

A classificação do SC é feita tanto em relação ao *hardware* quanto ao *software*, sendo um passo importante pois impacta diretamente em como será a abordagem da validação. Os *softwares* de Categoria 1 no GAMP/Classificação 1 da ANVISA não fazem parte do escopo do GVSC da ANVISA, e são mostrados na figura 4 (SOARES et al., 2010; BRASIL, 2020).

Figura 4 - Comparação entre o GAMP e o GVSC da ANVISA

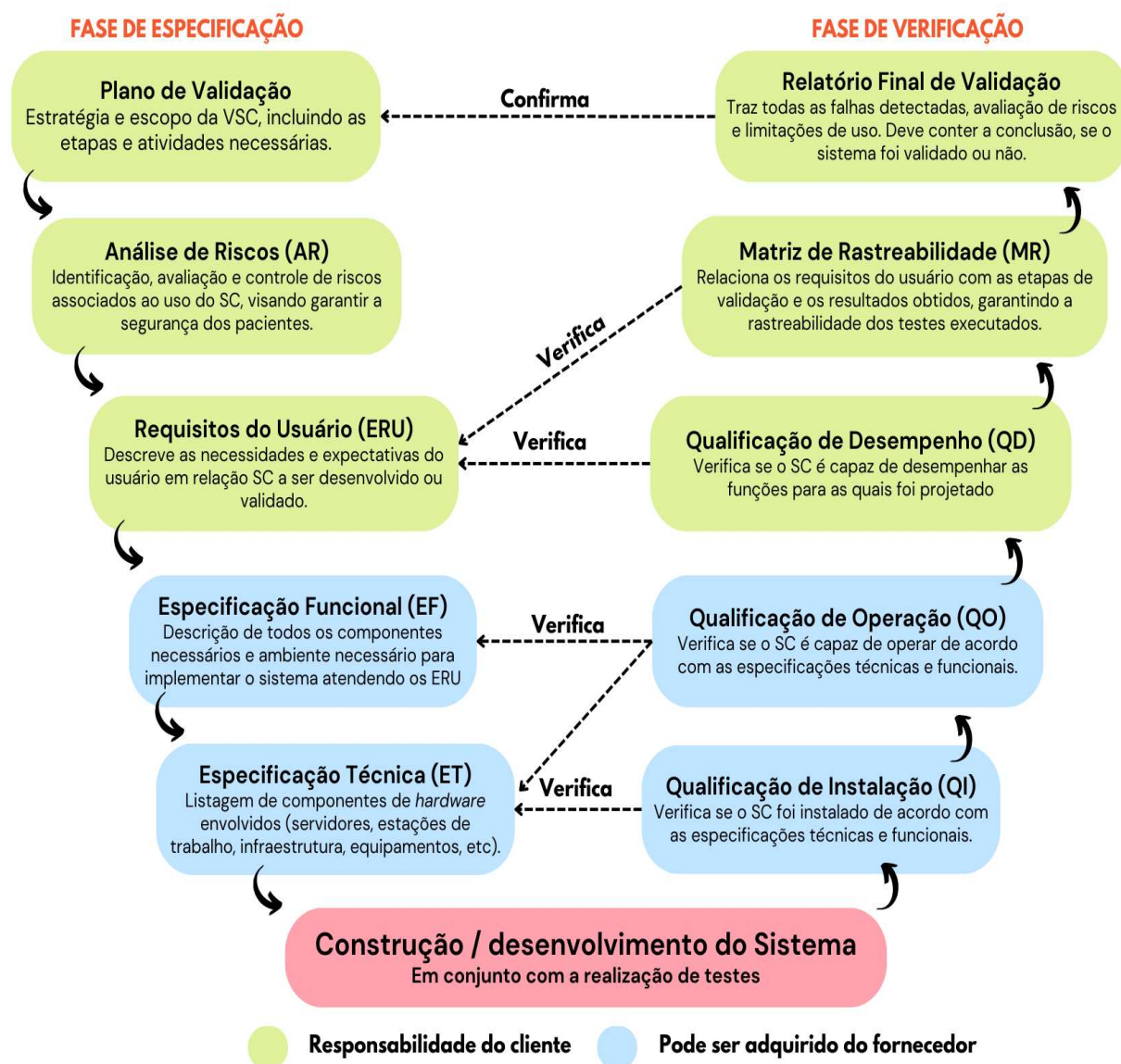
GAMP	ANVISA	Descrição
Categoria 1	Classificação 1	Software de Infraestrutura Sistemas operacionais; Gerenciadores de banco de dados; Linguagens de programação; Programas estatísticos; Softwares de monitoramento de rede; Softwares de gerenciamento de segurança; Antivírus; Editores de texto e gerenciadores de planilhas.
Categoria 3	Classificação 2	Produtos Não Configurados Softwares padrões que não podem ser alterados (softwares de prateleira).
Categoria 4	Classificação 3	Produtos Configuráveis Softwares padrão que são configuráveis, para usos específicos. Esta classificação geralmente envolve a abordagem de ciclo de vida e avaliação de fornecedores.
Categoria 5	Classificação 3	Produtos Customizados Softwares com funções que são customizadas e desenvolvidas para usos específicos. Esta classificação geralmente envolve a abordagem de ciclo de vida e avaliação de fornecedores.

Fonte: BPX CONSULTORIA. Validação de Sistemas Computadorizados. 2019. Disponível em: <<https://bpxconsultoria.com.br/validacao-de-sistemas-computadorizados/>>. Acesso em 21 de maio de 2023.

3.3.1.2. Documentações envolvidas

Uma metodologia usada nos projetos de validação é o “Diagrama em V”, popularizado por organizações como a ISPE. A figura 5 (a seguir) mostra alguns dos documentos envolvidos no processo de VSC. Consequentemente, existe uma diversidade de evidências geradas durante a validação que permitem trazer a garantia de que as necessidades do usuário e que os regulamentos aplicáveis sejam atendidos:

Figura 5 - Processo de Validação de Sistemas Computadorizados



Fontes: Elaborado pela autora com base em MORETTO; CALIXTO (2016) e SENSORWEB (2017).

3.4 GERENCIAMENTO DE RISCOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

3.4.1 O que é risco?

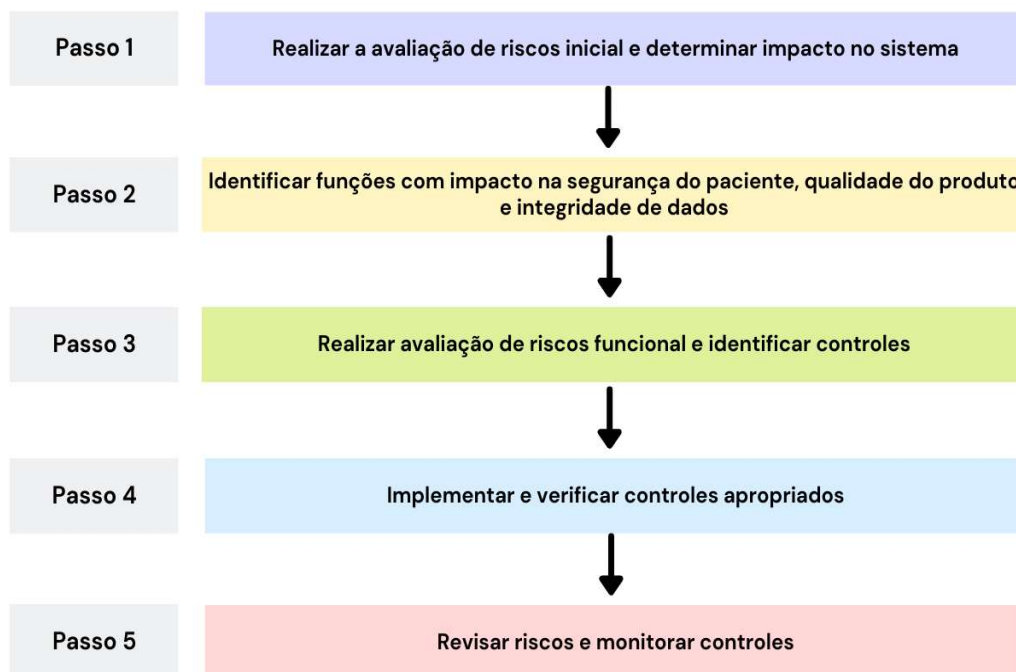
O risco pode ser definido como a combinação da probabilidade da ocorrência de danos e a gravidade desses danos, todavia existe uma dificuldade na definição de riscos quando existem diferentes partes interessadas no processo, uma vez que os danos e suas respectivas probabilidades e gravidades são enxergados de maneiras distintas (ICH, 2005).

As técnicas de gerenciamento de riscos existem desde a década de 1940. Forças militares, aeroespaciais e o campo da engenharia impulsionaram o desenvolvimento de abordagens inéditas de avaliação de riscos, como o método FMECA para análise quantitativa de falhas. Foi o auge no desenvolvimento de softwares e na tecnologia das indústrias que resultou no desenvolvimento de diversas normas, como a NIST SP 800-30, que trata do gerenciamento de riscos em segurança da informação. Além disso, diferentes organizações foram contribuindo ao longo do tempo na implementação de regulamentos, uma das mais famosas é a ISO - *International Organization for Standardization* (Organização Internacional de Padronização) (MARTIN; PEREZ, 2008).

A publicação do Guia ICH-Q9, que fala sobre Gerenciamento de Riscos em Qualidade, teve um impacto significativo na Indústria, com várias agências regulatórias adotando seus conceitos em suas normas. O Guia propõe elementos como a identificação, avaliação e controle de riscos, monitoramento da eficiência de controles e documentação dos processos utilizados (MARTIN et PEREZ, 2008), como se pode observar na figura 6.

O presente trabalho busca destacar esse processo devido a relevância no contexto de VSC. STERSI et al. (2019) comentam que o método de Gerenciamento de Riscos permite encontrar potenciais problemas relacionados a desvios de produtos, otimizar recursos das operações, basear tomadas de decisão, e ao aprofundar o conhecimento sobre os processos e os produtos, ajuda na identificação de possibilidades de melhorias. Desta forma, todos esses conceitos mencionados são aplicáveis ao processo de VSC, permitindo evitar falhas em sistemas e melhorá-los constantemente.

Figura 6 - Processo de gerenciamento de riscos baseado nos passos do Guia ICH



Fonte: Adaptado de RAGHUN et al (2013)

3.4.2 Influência da análise de riscos

O Gerenciamento de Riscos a Qualidade é evidenciado comumente em exemplos na Indústria Farmacêutica, todavia pode ser utilizado em diversas áreas. (ICH, 2005). Na VSC esta abordagem deve ser aplicada durante todo o ciclo de vida do sistema computadorizado (BRASIL, 2019; EMA, 2011).

Os riscos podem ser identificados e gerenciados através de técnicas quantitativas e qualitativas, e finalmente mitigados através de medidas que os reduzem a níveis aceitáveis, não podendo deixar de ser monitorados continuamente para garantir a eficácia das medidas adotadas. (BRASIL, 2020).

De acordo com a Instrução Normativa - IN nº 43/2019 da ANVISA, a avaliação de risco deve servir de base para justificativa de tomadas de decisões relacionadas a “padrões, protocolos, critérios de aceitação, procedimentos e registros”. Esta metodologia contribui em diversas maneiras, como por exemplo: decisões sobre a extensão da validação; especificações dos requerimentos dos usuários (funções requeridas ao SC); controle de integridade de dados; criticidade e as consequências potenciais de dados errados ou incorretamente inseridos em um sistema (BRASIL, 2019).

É inevitável que mudanças estão acompanhando a transformação que vem ocorrendo na Indústria 4.0. Desta forma, novos riscos provavelmente podem desdobrar-se e é interessante o desenvolvimento de novas abordagens no gerenciamento de riscos para evitar o impacto negativo que isso pode gerar (TUPA; SIMOTA; STEINER, 2017).

Infelizmente uma consequência do progresso tecnológico é o aumento de vulnerabilidade e ameaças. As empresas podem ser alvo de atividades criminosas relacionadas ao uso de softwares, onde os pontos de mira dos hackers podem ser documentações relacionadas à produção das fábricas, o que gera problemas tanto com a disponibilidade quanto com a confiabilidade dos dados. Isto é apenas um exemplo de como a identificação de riscos se faz importante no processo de Gerenciamento de Riscos, para que a empresa se prepare para a mitigação e controle adequado (TUPA; SIMOTA; STEINER, 2017).

Tabela 1 - Identificação de novos riscos

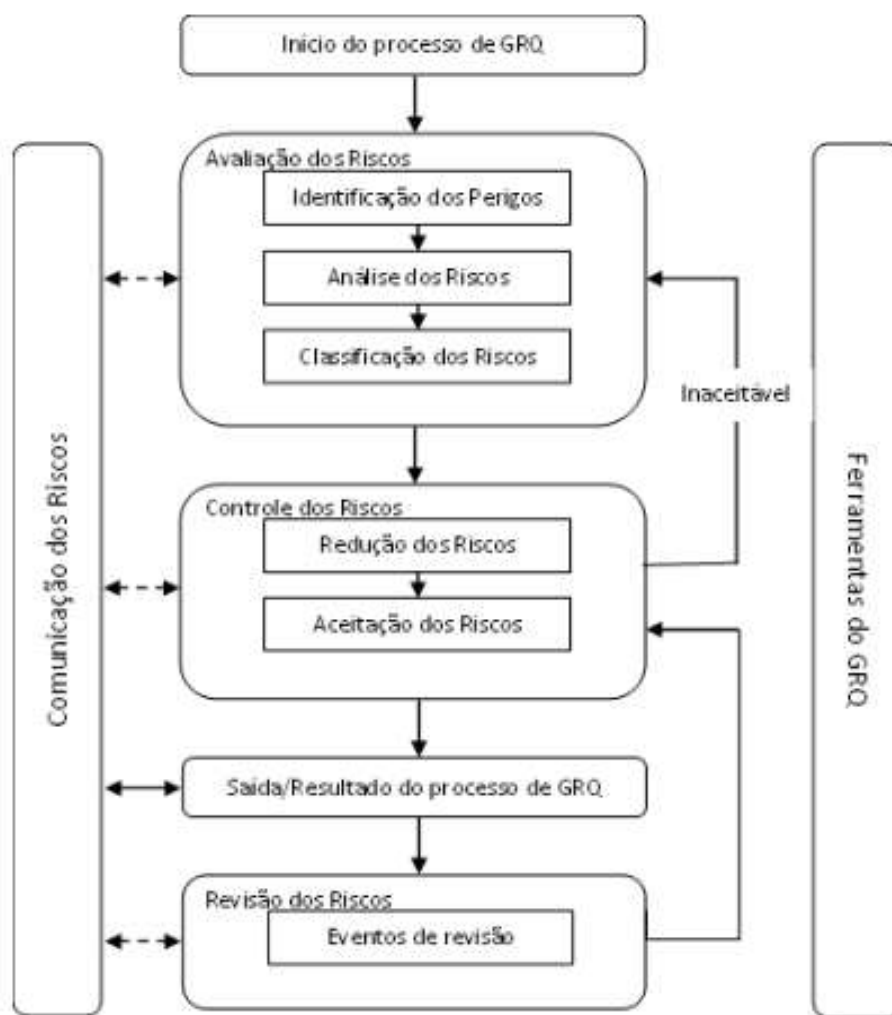
Categorias de risco operacional	Risco
Gerenciamento do processo produtivo	Risco de informação associado a perda de dados, perda de integridade e de informações disponíveis.
Manutenção	Problemas com a disponibilidade e integridade de dados para manutenção.
Métodos de operação e ferramentas utilizadas	Erros no processamento de dados.
Máquinas e tecnologias de fabricação	Sensibilidade e vulnerabilidade de dados - problemas relacionados com ciberataques.
Recursos humanos	Baixo número de trabalhadores qualificados.
Ambientes com máquinas	Ataques da rede de Internet, problemas relacionados com compatibilidade eletromagnética e emissões eletromagnéticas que afetam máquinas usadas na produção.

Fonte: Adaptado de TUPA et al., (2017).

3.4.3 Como funciona o Gerenciamento de Riscos

Cada elemento envolvido em cada etapa dos processos e em cada tipo de dado tem impactos distintos na qualidade do produto e na segurança do paciente, logo não tem a mesma influência (PIC/S, 2021). Logo, para uma repercussão satisfatória, os responsáveis devem analisar os Atributos Críticos de Qualidade (CQAs) envolvidos no processo, desenvolver cenários de falha ou defeito e entender o impacto disso à saúde humana, para então avaliar a habilidade de mitigar os riscos e acima de tudo interceptar antes de acontecer qualquer tipo de dano sério. Todo o processo e efetividade da mitigação de riscos devem ser monitorados (MARTIN; PEREZ, 2008; DA COSTA et al., 2023). A figura 7 traz uma perspectiva abrangente do processo de Gerenciamento de Risco à Qualidade (GRQ):

Figura 7 - Visão geral do Gerenciamento de Risco à Qualidade (GRQ)

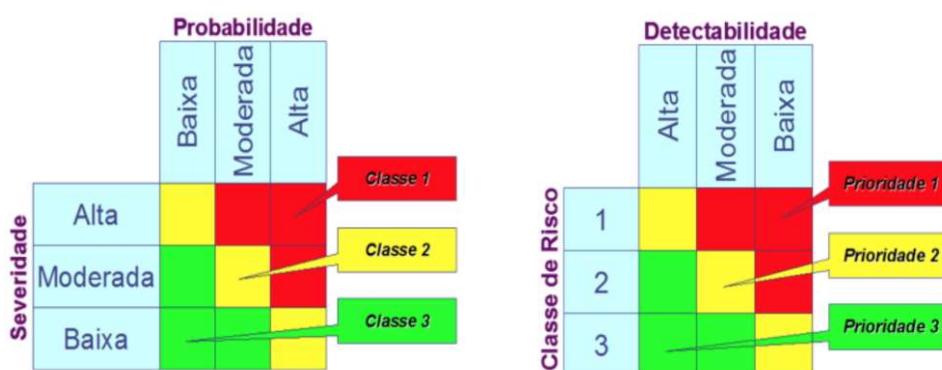


Fonte: DA COSTA et al. (2023). Adaptado do ICH Q9.

É de conhecimento geral que as farmacêuticas, possuem diversas partes interessadas (*stakeholders*), desde profissionais da área da saúde e pacientes até o próprio governo e o mercado, desta forma o Gerenciamento do Risco deve ter como prioridade a segurança dos pacientes (ICH, 2005).

Uma maneira de avaliar a prioridade do risco é através do mapeamento da gravidade e da probabilidade de ocorrência do risco, a fim de se determinar a classe de risco (1, 2 ou 3). Por exemplo, uma severidade alta com uma probabilidade de ocorrência alta se enquadra na Classe 1. Após se determinar a classe de risco, esta é mapeada com a detectabilidade da falha para se definir o risco global, por exemplo, a classe de risco 1 com baixa detectabilidade teria a prioridade de alto risco (JAIN et al, 2022), como pode ser observado na figura 8:

Figura 8 - Método de análise de riscos



Fonte: FONTES et al. 2018

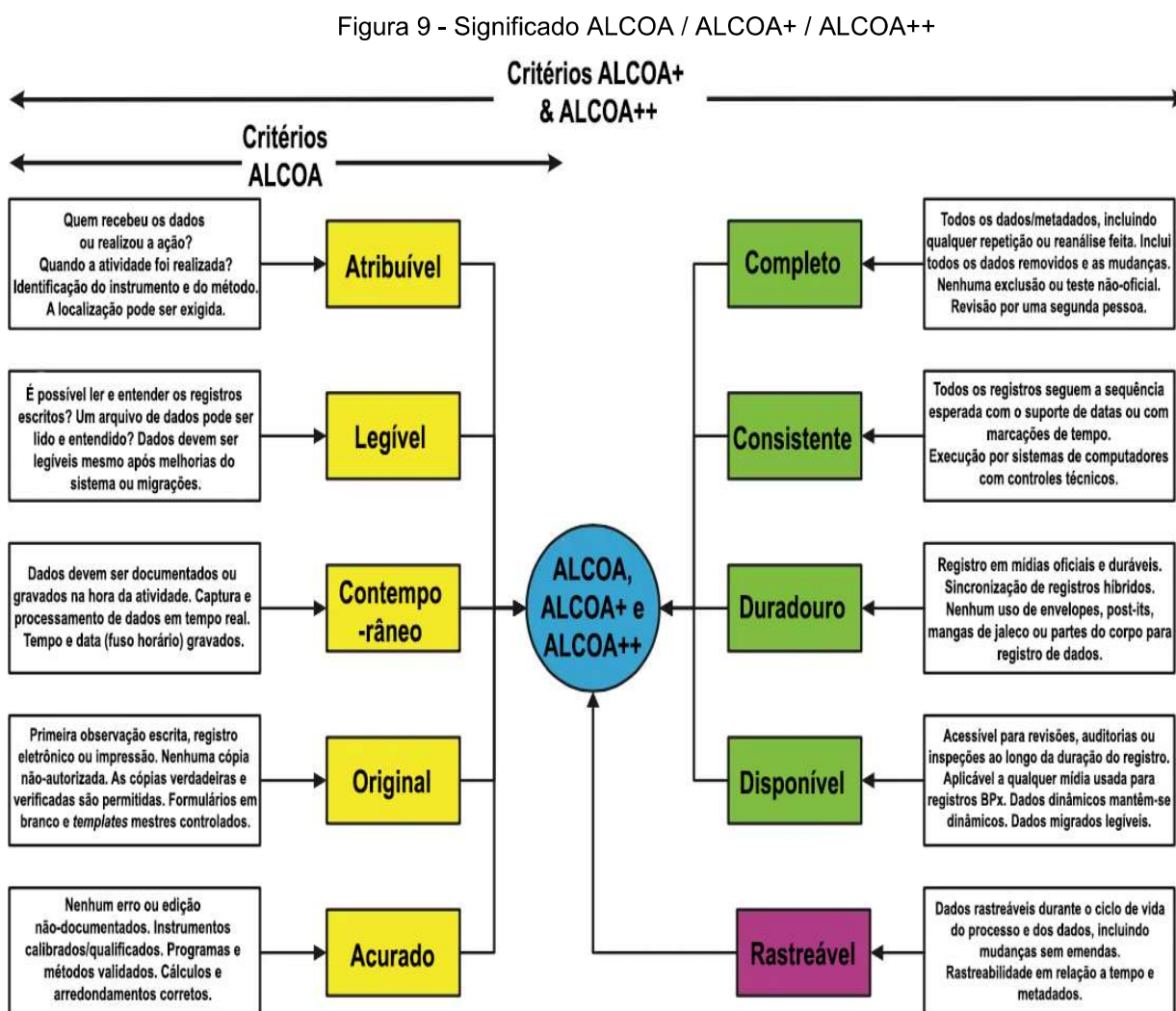
3.5 IMPACTO DA VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

O autor John Avellanet no artigo “*FDA 21 CFR Part 11 Revisited*” diz que “a tecnologia é uma ferramenta, um meio para um fim. E o fim não é um sistema computadorizado validado. É um medicamento seguro, eficaz e de alta qualidade.” (AVELLANET, 2009). Esta citação é muito pertinente levando em consideração o atual contexto da Indústria 4.0, onde novas tecnologias surgem e se desenvolvem exponencialmente, e é natural que a complexidade dos sistemas computadorizados aumente. No entanto, apesar de serem necessários esforços em adequar a validação dos sistemas às inovações tecnológicas, é essencial não desviar do objetivo principal supracitado, que é fornecer medicamentos seguros, eficazes e de qualidade aos pacientes. A VSC é somente uma parte do processo que contribui para alcançar esse

objetivo final. Tendo isso em vista, a inserção do processo de VSC nos sistemas das indústrias farmacêuticas traz algumas implicações que serão abordadas a seguir.

3.5.1 Integridade de dados

É importante ressaltar que ao realizar a validação de um SC, estamos não apenas assegurando a conformidade com as regulamentações, mas também garantindo que os sistemas atendam aos requisitos ALCOA. A sigla resume princípios que devem ser seguidos durante todo o ciclo de vida do tratamento de informações para que os dados sejam considerados íntegros (CHAROO; KHAN; RAHMAN, 2022). A Figura 9 resume o significado de cada componente do ALCOA, mostrando conjuntamente uma atualização com outros atributos que também representam a integridade de dados (ALCOA+ e ALCOA++):



Fonte: Adaptado de MCDOWALL (2022).

Assegurar a conformidade com a integridade dos dados, tanto em registros em papel quanto eletrônicos, é crucial para prevenir violações que possam comprometer a segurança, eficácia e qualidade dos produtos, bem como evitar problemas relacionados à comercialização e recolhimento dos mesmos (CHAROO; KHAN; RAHMAN, 2022). Além disso, essa atitude traz mais confiança por parte das agências regulatórias, pacientes e partes interessadas. Portanto, a VSC está intrinsecamente ligada à preservação da integridade dos dados: os sistemas devem ser desenvolvidos, testados e utilizados levando em consideração os princípios mencionados. Um exemplo é a preferência por etapas automatizadas, uma vez que a redução das intervenções manuais no sistema diminui o risco de comprometimento da integridade dos dados. Isso ocorre porque a intervenção humana pode estar sujeita a erros, falhas de segurança ou ações maliciosas (PIC/S, 2021).

Uma ferramenta facilitadora da integridade de dados, mencionada na figura 6, é a trilha de auditoria, um recurso de extrema importância que auxilia no processo de documentar as razões para quaisquer alterações ou exclusões de dados relevantes para as Boas Práticas de Fabricação. É essencial que esteja sempre disponível em formato compreensível e que seja revisada periodicamente (BRASIL, 2019).

A integridade de dados pode ser considerada como o principal desafio enfrentado pela indústria farmacêutica atualmente, dadas as recentes observações nos formulários e nas *warning letters* da FDA (CHAROO; KHAN; RAHMAN, 2022). Um estudo que avaliou *warning letters* da FDA emitidas entre 2010 e 2020 constatou que deficiências na validação de processos, em boas práticas de documentação (integridade dos dados) e no controle de qualidade, correspondem a 26%, 21% e 15% das *warning letters*, respectivamente (RATHORE, 2022).

3.5.2 Segurança, eficácia e qualidade

As organizações vêm buscando a aplicação da gestão da qualidade em seu cotidiano, pois este se tornou um tema que traz competitividade, através da busca por excelência. A Indústria Farmacêutica em especial foi grandemente influenciada pela revolução da Qualidade no mercado (FONTES et al, 2018).

Com esse ponto em mente, a VSC é um componente fundamental na garantia da qualidade dos processos e produtos, sobretudo levando em conta que o processo produtivo nas fábricas está cada vez mais automatizado. A operação utiliza diversos

sistemas de suporte que variam em termos de complexidade, nível de integração e que geram impacto significativo na qualidade dos produtos fabricados. As empresas ficam com a responsabilidade de avaliar e gerenciar todos os sistemas computadorizados em conformidade com os requisitos das Boas Práticas (PIC/S, 2021).

Quando a empresa conhece profundamente os seus sistemas computadorizados, compreende as complexidades e se preocupa em validar conforme aplicável (sempre trazendo evidências documentadas), ela está adotando atitudes que contribuem para uma maior qualidade como um todo.

Por exemplo, ao adequar as ferramentas do sistema para o uso pretendido, é facilitada a experiência do usuário e por consequência melhora a usabilidade, trazendo menos desvios devido a problemas/dificuldades no uso dos sistemas.

A fim de se manter competitiva, a indústria deve saber bem como direcionar seus recursos, em outros termos, devem ser alocados mais recursos onde os riscos são mais altos, oferecendo menos riscos aos pacientes. (MARTIN; PEREZ, 2008).

Ao exercer um maior controle sobre os CQA, é possível manter a qualidade do produto final e também atender às expectativas regulatórias. Ao se avaliar os parâmetros do processo, a fim de verificar se são confiáveis, também se assegura a reprodutibilidade dos mesmos, além de trazer padronização. Em um contexto de VSC, garantir a estabilidade da plataforma e disponibilidade de serviços acaba sendo um ponto importante.

A própria utilização por si só já traz conhecimentos a respeito de particularidades do sistema, contudo o Sistema de Gerenciamento da Qualidade (SGQ) deve adequar-se de tal forma que sejam feitas constantes revisões e avaliações do sistema (dados e desempenho), para que sejam identificadas possíveis falhas. Podem ser feitas análises de causa-raiz e implementação de melhorias contínuas e ações corretivas através do gerenciamento de mudanças (BRASIL, 2020).

Informações obtidas durante a validação, quando tratadas através de análises estatísticas, servem não apenas como base para avaliação dos comportamentos do processo e tendências, como também para entender melhorias que podem ser aplicadas, sendo uma ótima oportunidade de otimização (MORETTO; CALIXTO, 2016).

3.5.3 Vantagens ao negócio

Uma indústria que valida seus sistemas computadorizados tem vários benefícios, como adequação aos requisitos regulatórios, diminuição de desvios, melhor conhecimento do processo produtivo e redução de gastos com paradas produtivas, reprocesso e descartes, desta forma, as empresas podem aumentar a sua competitividade no mercado, se sobressaindo (RIZZI, 2021).

O processo ainda oferece a possibilidade de simplificação, pois durante a validação é necessário mapear o processo e compreendê-lo. Ao se obter uma visão abrangente do processo, surge uma oportunidade propícia para avaliar mudanças benéficas, como a unificação/integração de sistemas e a eliminação de entradas manuais (automação), resultando em uma redução de tempo e aumento da produtividade.

Um ponto de atenção é a segurança corporativa, garantir o controle dos acessos é um dos pontos tratados na VSC e a segurança de *software* é um tema muito relevante atualmente. Um controle de acesso robusto aplicado no momento da validação e revisado, com sistema de rastreabilidade bem integrado, evita adulterações e falsificações, o que traz proteção à marca (VALÉCIO, 2017).

3.6 EQUIPE DE VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

Existem diferentes papéis e responsabilidades atribuídos a cada atividade a ser realizada ao longo do ciclo de vida do sistema computadorizado, e é fundamental que todos os envolvidos entendam suas funções antes mesmo de iniciar a validação (MORETTO; CALIXTO, 2016).

A equipe multidisciplinar de validação é composta por profissionais de diversos campos como por exemplo sistemas de informação e Qualidade, conforme as normas e regulamentações aplicáveis. O Guia de Qualificações e Validações do Sindusfarma comenta que em geral, a equipe de validação é composta por profissionais com as seguintes funções:

Tabela 2 - Responsáveis pela Validação e respectivas funções

Responsável	Função
Dono do Sistema	Cada sistema tem um líder do projeto de validação. Ele deve garantir que as atividades sejam concluídas conforme o cronograma e orçamento estabelecidos. Deve garantir que a validação permita que os sistemas operem de acordo com as regras e procedimentos aplicáveis e estar adequados ao uso pretendido. Utiliza ferramentas como Análise de Riscos e Controle de Mudanças. Participa da revisão e aprovação dos documentos do Ciclo de Vida.
Qualidade	Garante que o SC esteja em conformidade com as normas e regulamentações aplicáveis, através da revisão e aprovação de protocolos, políticas, procedimentos e relatórios emitidos relacionados com a VSC, como o PMV. Além disso, o time de Qualidade faz parte da equipe de Análise de Riscos. Pode realizar e/ou aprovar a qualificação do fornecedor, quando necessário.
Usuários-chave	Detalham e documentam requerimentos e especificações desejados para o SC, garantindo que os princípios do SGQ sejam seguidos, dentro do cronograma previsto. Devem estar disponíveis para assessoria desde a concepção do projeto até a operação do sistema. Testam a conformidade na etapa de Qualificação de Desempenho (QD) e fazem Controle de Mudanças para alterações de qualquer natureza.
Especialistas em Validação de Sistemas	Verificam os avanços no projeto de validação, avaliam impactos BPx, avaliam fornecedores, analisam e gerenciam riscos através de medidas de controle e mitigação. Além disso, participam realizando testes, elaborando protocolos, relatórios, organizando o inventário de sistemas, entre outros. As atividades devem ser feitas de forma a cumprir o cronograma e seguir regulamentação aplicáveis.
Equipe Técnica	Possui profissionais como especialistas em sistemas de informação, sistemas de automação, sistemas de laboratório, que são responsáveis por configurar e manter o sistemas com status de validado, além de executar testes para garantir que são íntegros e seguros.
Fornecedor	Os fornecedores já qualificados, quando solicitados, devem disponibilizar as informações/documentos pertinentes ao SC, dar suporte na investigação de desvios e participar de análises de risco sempre que aplicável. É importante que no momento da aquisição do sistema, as responsabilidades estejam bem descritas no contrato para evitar desentendimentos.

Fonte: Adaptado de MORETTO; CALIXTO (2016).

É essencial que exista uma organização da equipe para que todas as etapas de validação sejam concluídas com sucesso, desde a concepção até a aposentadoria do sistema. A única forma de trazer sucesso a VSC é através de diálogos claros, ou seja, a equipe envolvida deve falar a mesma linguagem. Gomes (2022) fala que é importante que “uma validação planejada e devidamente evidenciada garanta repetibilidade, reprodutibilidade e robustez de processos”.

3.6.1 Papel do farmacêutico no time multidisciplinar

O papel do profissional farmacêutico é de suma importância. Como profissional da saúde, o farmacêutico é responsável por garantir a qualidade, eficácia e segurança dos produtos farmacêuticos.

Na VSC, o farmacêutico pode participar da equipe multidisciplinar e contribuir com seus conhecimentos e experiência em boas práticas e regulamentações. Desta forma, pode avaliar o impacto do sistema em BPF, a qualidade, eficácia e segurança dos SC e conformidade com as normas aplicáveis participando de testes de validação, verificando/organizando toda a documentação envolvida, ajudando a definir e/ou revisando os requisitos de usuário.

Na fase de testagem da validação, pode atuar como Especialista no Assunto (SME - *Subject Matter Expert*), planejando a estratégia de validação, definindo critérios de aceitação, escolhendo métodos apropriados, executando testes de verificação e revisando os resultados, tendo conhecimento profundo em uma área específica, por exemplo, cromatografia, automação, etc. (BRASIL, 2020).

O farmacêutico inclusive contribui na fase de operação no ciclo de vida do SC, uma vez que pode realizar a revisão periódica do sistema, garantindo que o sistema continue com o status de validado e que sejam tomadas ações necessárias baseadas em controle de mudanças quando aplicável.

Um detalhe é que hoje em dia é muito menos comum as próprias empresas de *life sciences* desenvolverem os seus próprios *softwares*, para isso elas recorrem a terceiros, por consequência existe uma grande parte no GAMP-5 dedicada a avaliação de fornecedores (MARTIN et PEREZ, 2008).

É recomendável que as empresas se comprometam a envolver seus fornecedores em todo o ciclo de vida do SC, visto que estes podem auxiliar com seu *know-how* na “determinação dos requisitos do usuário, nas avaliações de risco, na

criação das especificações funcionais e outras, na configuração do sistema, na realização dos testes, no suporte e na manutenção do sistema”. (BRASIL, 2020).

É mandatório que os fabricantes estabeleçam contratos com quaisquer terceiros que estejam envolvidos em serviços relacionados aos sistemas computadorizados, de forma que as responsabilidades se encontrem bem claras e estabelecidas (BRASIL, 2019). Para isso o fornecedor deve ter avaliação satisfatória, que pode ser afirmada pela realização de auditorias (BRASIL, 2020).

Dessa forma, é possível que o farmacêutico desempenhe um papel ativo no processo, colaborando na condução de auditorias e no gerenciamento de terceiros. Tudo isso sempre garantindo o cumprimento das normas BPx aplicáveis a sistemas computadorizados.

3.6.2.1 Conhecimentos necessários

A Validação de Sistemas Computadorizados (VSC) não é um assunto simples devido à diversidade de detalhes técnicos envolvidos nesse processo. Portanto, é essencial que os profissionais farmacêuticos que lidam com isso tenham compreensão de alguns pontos fundamentais.

A indústria enfrenta alguns dilemas como: o que testar, quanto testar, para onde os recursos devem ser alocados para atingir a máxima eficiência (MARTIN et PEREZ, 2008). O farmacêutico pode atuar nesse contexto com seus conhecimentos técnicos e pensamento crítico, tanto no processo quanto no produto, reunindo toda a documentação necessária e estudando para identificar cenários, tomando decisões baseadas em ciência e risco (BRASIL, 2020).

Devido ao processo de fabricação ser regulado por Boas Práticas, o farmacêutico deve minimamente compreender Assuntos Regulatórios e estar atualizado sobre legislações vigentes. Conhecimentos relacionados a engenharia (equipamento, sistemas) vão facilitar a compreensão e andamento da validação. Além disso, o profissional deve dominar os processos do ambiente industrial, conhecer os produtos com os quais está lidando e por último, é importante a habilidade de lidar com pessoas, uma vez que a validação é realizada em um time multidisciplinar e um grupo grande de profissionais está envolvido.

3.7 DESAFIOS DA VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS

3.7.1 Novidades tecnológicas e integração e de sistemas

Conforme mencionado anteriormente neste trabalho, diversas tecnologias vêm sendo empregadas e muitas ainda vão surgir, possuindo diferentes complexidades. Será que a indústria farmacêutica está preparada para lidar com tecnologias surgindo nos meios de produção de forma a garantir que os resultados provenientes do uso delas são confiáveis e seguros?

DRATH e HORCH (2014) comentam que muito mais do que receber novas tecnologias, o cenário que enfrentamos é de associar as tecnologias que já temos de maneiras inovadoras, de modo a revolucionar modelos de negócios, serviços e produtos. Uma indústria baseada em conceitos de CPS teria sistemas integrados virtualmente, numa fábrica digital, onde tudo se interliga e se conecta para agir em sincronia, sendo que a automatização seria tão alta que os próprios componentes da produção poderiam otimizar a si próprios.

Portanto, na Pharma 4.0, composta por IoT, temos substancialmente a integração de sistemas e para isso funcionar é necessária uma boa comunicação entre eles. Uma adversidade que pode ocorrer é que sistemas de diferentes fabricantes ou até de diferentes áreas de uma mesma empresa podem não se integrar tão bem, gerando problemas de compatibilidade.

3.7.2 Mão de obra qualificada e treinamentos

A VSC somente vai acontecer em um contexto onde sistemas computadorizados estão sendo operados. No entanto, esses mesmos sistemas vêm trazendo mudanças profundas nos processos das empresas. As atividades repetitivas e manuais que antes eram feitas por pessoas vêm sendo substituídas por máquinas, resultando na perda de postos de trabalho, o que vem causando uma transformação no mercado de trabalho. A demanda por novas funções, que exijam habilidades mais relacionadas ao manuseio de sistemas computadorizados, processos automatizados e integrados em rede, requer uma maior qualificação dos funcionários com atividades que envolvam lidar com máquinas e sistemas inteligentes. Um dos principais desafios é garantir uma mão de obra qualificada e preparada, muitas vezes exigindo

investimentos financeiros. Para enfrentar esses desafios, é necessário o investimento tanto por parte das empresas quanto por parte dos trabalhadores em qualificação e treinamentos. (ALBERTIN; ELIENESIO; AIRES, 2017; DA SILVA MATA et al, 2018).

3.7.3 Compreensão de normas e guias

Existem críticas a respeito de como os documentos das autoridades regulatórias são escritos, de forma que nem sempre está absolutamente claro o que é mandatório e o que não é e isso pode levar a condutas inadequadas. Hammond (2021) menciona uma discussão interessante que vem acontecendo no ramo farmacêutico, em relação a como os documentos orientadores de Boas Práticas são publicados. De um lado, alguns se posicionam a favor dos textos serem escritos de forma mais aberta, abrindo brechas para as próprias empresas definirem seus requisitos baseados nas diretrizes, porém por outro lado, existem os que preferem que as normas sejam mais específicas em relação aos requisitos e de que maneira eles devem ser alcançados para os processos serem caracterizados como conformes (HAMMOND, 2021). O questionamento que permanece é qual seria o teor e o limiar das orientações feitas pelas agências regulatórias.

A resolução mais recente da ANVISA que aborda sobre as BPF é a RDC nº 658/2022, que apresenta o assunto VSC, entretanto de forma inespecífica, abordando vários outros temas inerentes ao processo produtivo e não orientando de forma minuciosa sobre como a VSC deve ser realizada, logo os interessados devem recorrer ao GVSC da ANVISA ou outras documentos pertinentes. Igarashi (2019) comenta que isso faz com que algumas empresas “contratem consultoria, invistam em treinamentos, montem uma equipe direcionada à validação de sistemas computadorizadas para atender os requisitos regulatórios”, todavia possuem empresas com limitação de recursos, equipe e tempo.

Um exemplo de como os documentos podem ser mais explícitos, seria em relação a maior especificação de quais métodos de Gerenciamento de Riscos usar, até porque alguns conceitos e métodos de controle e mitigação dos riscos podem não ser tão bem compreendidos nem ser rotineiramente utilizados para o desenvolvimento de sistemas em empresas farmacêuticas.

3.7.4 Segurança cibernética

A Indústria 4.0 deve estar atenta à segurança cibernética, ou seja, ter cautela para impedir o acesso não autorizado aos sistemas de produção, para não prejudicar o meio ambiente, a economia e até a saúde humana (DRATH et HORCH, 2014).

Este tema é um desafio, pois todos os dados e informações trafegam online, o roubo e vazamento dessas informações e dados podem comprometer todo o modelo da indústria 4.0. Manter o uso de nuvem de dados confidenciais, pode ajudar nesse quesito. Esse método tem desvantagens como, por exemplo, o controle limitado, que é feito pelo operador da nuvem, a possibilidade de invasão por parte de hackers que possam acessar informações de clientes armazenadas em um mesmo servidor, além de possíveis problemas de disponibilidade dos serviços devido a questões técnicas inerentes às tecnologias utilizadas (MARTINHO; DUARTE, 2022).

É importante mencionar que para garantir a continuidade de processos críticos dependentes de sistemas computadorizados, deve-se garantir que existam outros meios documentados e testados, como, por exemplo, sistemas alternativos ou registros manuais (BRASIL, 2019). Portanto, a validação deve conter uma análise de riscos bem documentada que avalie também os impactos na segurança digital, dada a vulnerabilidade dos sistemas.

3.7.5 Necessidade de mudança da cultura

Uma das razões por trás da maioria dos problemas relacionados à integridade de dados reside na existência de uma cultura deficiente de qualidade (CHAROO; KHAN; RAHMAN, 2022). A questão da integridade de dados é apenas um dos componentes das boas práticas.

Pode haver falta de compreensão generalizada a respeito do tema, todavia também podem existir motivações intencionais baseadas em fatores econômicos ou culturais das pessoas envolvidas (RATHORE, 2022).

Um exemplo que Richman (2003) comenta são as trilhas de auditoria automáticas (marcadas com data e hora). Pode ser considerado por alguns como um requisito complementar e desnecessário imposto pelos reguladores, com propósito de facilitar inspeções e detectar fraudes. Isto pode fazer com que as empresas e indivíduos sejam resistentes à adoção de boas práticas. Esta é uma mentalidade

equivocada, pois o recurso é uma componente essencial das boas práticas, com o principal objetivo de beneficiar a empresa, e não apenas os reguladores. Por exemplo, caso seja necessária uma investigação de um desvio, a empresa consegue identificar a causa raiz através com uso da ferramenta de rastreabilidade e garantir que pode continuar a fabricar sem variações além das especificações.

É essencial que o processo de VSC seja dominado e que sejam implementadas metodologias internas das empresas, elaboradas com os fundamentos dos guias de referência. Isso também requer a promoção de uma cultura de qualidade no cotidiano da empresa, bem como treinamentos adequados aos envolvidos sobre as BPx.

4 CONCLUSÃO

O presente trabalho buscou elucidar brevemente a estruturação da Validação de Sistemas Computadorizados (VSC), um tema extremamente amplo em que é necessária cautela total em cada passo, uma vez que é um processo presente no contexto das Boas Práticas que possui abordagens específicas essenciais para que seja realizado com sucesso.

Na discussão foi possível observar o envolvimento de diversos profissionais na equipe de validação e realçar o papel de destaque do profissional farmacêutico, por possuir domínio técnico dos produtos e processos da indústria farmacêutica. Desta forma, é interessante salientar a grande influência dos conhecimentos adquiridos tanto na graduação de Farmácia, como também na prática no mercado de trabalho.

Decidiu-se evidenciar uma das principais etapas da VSC, o Gerenciamento de Riscos, que permite detectar falhas com potencial repercussão sobre a saúde do paciente, a qualidade do produto e a integridade dos dados, em essência, impacto BPx. A VSC é uma ferramenta com implicações diretas na confiabilidade aos processos nos quais ela está inserida, evitando falhas nos sistemas e dificultando que erros críticos somente sejam detectados em circunstâncias como momentos de contingência, por exemplo.

É de suma importância que as empresas que lidam com produtos e serviços com impacto BPx saibam adequar seus sistemas computadorizados de forma que sejam confiáveis, íntegros, e também que foquem na melhoria contínua para a manutenção do status de validado dos sistemas. Essa conduta traz vantagens ao negócio e ainda por cima garante o atendimento aos requisitos regulatórios.

Foram consideradas algumas barreiras a serem superadas, dentre elas as novidades tecnológicas associadas à necessidade de adaptação da VSC, a carência de mão de obra qualificada e a intensiva integração de sistemas. A “Pharma 4.0” ainda está em crescimento, principalmente no Brasil, portanto ainda existirão diversas mudanças nos processos que precisarão de alguma forma ser validadas ou adquirir meios de garantir a segurança dos sistemas. Para trabalhos futuros, sugere-se que seja avaliada a evolução da VSC ao longo dos anos com a inserção de novas tecnologias no processo produtivo.

REFERÊNCIAS

ALBERTIN, M. R.; ELIENESIO, M. L.; AIRES, A. S. **Desafios e oportunidades da indústria 4.0 para o Brasil**. Anais do XXXVII ENEGEP, v. 37, 2017.

AVELLANET, John. **FDA 21 CFR Part 11 Revisited**. BioProcess International, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de validação de sistemas computadorizados** (Guia nº 33/2020 – versão 1, de 26/03/2020). Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Instrução Normativa – IN nº 43, de 21 de agosto de 2019 – que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares aos sistemas computadorizados utilizados na fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 de ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Instrução Normativa - IN nº 138, de 30 de março de 2022, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares às atividades de qualificação e validação**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 658, de 30 de março de 2022, dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de mar. 2022.

CHAROO, Naseem A.; KHAN, Mansoor A.; RAHMAN, Ziyaur. **Data Integrity Issues In Pharmaceutical Industry: Common Observations, Challenges And Mitigations Strategies**. International Journal of Pharmaceutics, p. 122503, 2022.

CNI, Confederação Nacional da Indústria. **Sondagem Especial 83 - Indústria 4.0 - Cinco anos depois**. – Brasília: CNI, 2022. Disponível em: <https://static.portaldaindustria.com.br/media/filer_public/7d/d9/7dd92b31-8860-4ca7-b921-b28fec0a68bc/sondespecial_industria40_cincoanosdepois_abril2022.pdf>. Acesso em 04 abril de 2023.

DA COSTA, Cíntia Cardoso et al. **Gerenciamento de riscos à qualidade: uma abordagem prática para a indústria farmacêutica**. Revista Científica do UBM, p. 122-138, 2023.

DA SILVA MATA, Vanessa et al. **Indústria 4.0: a Revolução 4.0 e o Impacto na Mão de Obra**. Revista de Ciências Exatas e Tecnologia, v. 13, n. 13, p. 17-22, 2018.

DRATH, R.; HORCH, A. **Industrie 4.0: Hit or hype?** IEEE industrial electronics magazine, v. 8, n. 2, p. 56–58, 2014.

EMA. **European Union GMP Annex 11 Computerised Systems**. 2011.

FANMUY, Gauthier; SZCZEPANIAK, Richard. **Requirements engineering in the bio medical industry: GAMP 5 and tooling**. In: INCOSE International Symposium. 2010. p. 2430-2445.

FDA, Electronic Code of Federal Regulations. **Part 11 - Electronic Records; Electronic signatures – Scope and Application**. Disponível em <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>>. Acesso em: 25 de setembro de 2022.

FERRELL, Stephen R. **Applying GAMP 5 to validate an ERP System**. Pharmaceutical Engineering, 2010.

FRANCISCO, Joana Fernandes. **Indústria farmacêutica 4.0**. 2021.

FONTES, Paulo Roberto Falcão da Silva et al. **Validação de sistemas computadorizados como metodologia da garantia da qualidade: caso em uma indústria farmacêutica**. 2018.

FONTES, Paulo Roberto Falcão da Silva. **Validação de sistemas computadorizados como metodologia da garantia da qualidade: caso em uma indústria farmacêutica**. 2017.

FUSINATO, Maryá Nunes et al. **Boas práticas de fabricação na indústria farmacêutica no Brasil: impactos da RDC nº 301/2019**. 2021

GOMES, Caterine Giuliana de Farias Alves. **Planejamento e etapas para validação de um sistema computadorizado na indústria farmacêutica**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

ICH Harmonised Tripartite, Guideline. **Quality risk management. Q9**, Current step, v. 4, p. 408, 2005.

HAMMOND, John P. **Four Generations of Quality—GxP pharmaceutical quality assurance, an alternative track?**. 2021.

HENRIQUES, Francisco Pires. **Indústria Farmacêutica 4.0**. Tese de Doutorado. 2021.

HERMANN, Mario et al. **Design principles for Industrie 4.0 scenarios: a literature review**. Technische Universität Dortmund, Dortmund, v. 45, 2015.

IGARASHI, Juliana Satie de Oliveira et al. **Proposição de ferramenta para análise de risco aplicável à validação do módulo Warehouse Management na indústria farmacêutica**. 2019.

JAIN, Sanjay Kumar et al. **Quality risk assessment of equipment with PLC/HMI/SCADA in pharmaceutical industry**. 2022.

MARTIN, Kevin C.; PEREZ, A. **GAMP 5 quality risk management approach**. Pharmaceutical Engineering, v. 28, n. 3, p. 24, 2008.

MARTINHO, Domingos; DUARTE, Nelson. **Cloud Computing–Quem garante a segurança dos dados?**. ISLA – Instituto Superior de Gestão e Administração, Santarém, Portugal. 2022.

MCDOWALL, R. D. **Is Traceability the Glue for ALCOA, ALCOA+, or ALCOA++?**. Spectroscopy, v. 37, n. 4, p. 13–19-13–19, 2022.

MORETTO, Lauro D.; CALIXTO, Jair. **Qualificações e Validações: Guia Sindusfarma para a Indústria Farmacêutica**. v. 17. São Paulo, 2016.

OMS, Organização Mundial de Saúde. **Guidance on good data and record management practices**. 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/medicines-good-manufacturing-processes>>. Acesso em 04 de abril de 2023.

OMS, Organização Mundial de Saúde. **Medicines: Good manufacturing practices**. 2015 Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/medicines-good-manufacturing-processes>>. Acesso em 23 de janeiro de 2023.

PIC/S Guidance on Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments (PI 011- 3) – Setembro de 2007. Disponível em: <<http://www.picscheme.org>>. Acesso em 25 de setembro de 2022.

RAGHUN, P. Lalasa N. Vishal Gupta *et al.* 2. **A Review on applications of GAMP-5 in Pharmaceutical Industries**. International Journal of Drug Development and Research, v. 5, n. 3, p. 0-0, 2013.

RATHORE, Anurag S. et al. **FDA Warning Letters: A Retrospective Analysis of Letters Issued to Pharmaceutical Companies from 2010–2020**. Journal of Pharmaceutical Innovation, p. 1-10, 2022.

RICHMAN, Gordon. **The End of the 21 CFR Part 11 Controversy and Confusion?**. Pharmaceutical Technology Europe, v. 15, n. 9, 2003.

RIZZI, Maristela S. **QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO NA INDÚSTRIA**. 2021. Disponível em: <<https://ideasconsultoria.com.br/qualificacao-e-validacao/>>. Acesso em 20 de fevereiro de 2023.

SCHEME, Pharmaceutical Inspection Co-operation. **Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments**. Draft PIC/S Guidance, 2021.

SCHWAB, Klaus. **A quarta revolução industrial/Klaus Schwab; tradução Daniel Moreira Miranda**. São Paulo: Edipro, 2016.

SENSORWEB. **UM PASSO À FRENTE: VALIDAÇÃO DE SISTEMAS COMPUTADORIZADOS. 2017.** Disponível em: <<https://sensorweb.com.br/um-passo-a-frente-validacao-de-sistemas-computadorizados/>>. Acesso em 20 de maio de 2023. SIGOV, Alexander et al. **Emerging enabling technologies for industry 4.0 and beyond.** Information Systems Frontiers, p. 1-11, 2022.

SOARES, Priscila Ferraz et al. **Validação de sistemas computadorizados em Bio-Manguinhos: uma proposta de modelo de inventário e priorização dos sistemas computadorizados.** 2010.


STERSI, Maria Augusta et al. **Gestão de riscos à qualidade: manual prático para uso da ferramenta FMEA em processos farmacêuticos.** 2019.

TAKAYAMA, Alessandro; PANHAN, Andre Marcelo. **INDÚSTRIA 4.0: DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA A INDÚSTRIA BRASILEIRA.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 8, n. 5, p. 1797-1822, 2022.

TUPA, Jiri; SIMOTA, Jan; STEINER, Frantisek. **Aspects of risk management implementation for Industry 4.0.** Procedia manufacturing, v. 11, p. 1223-1230, 2017. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION et al. **Guidance for Industry, Part 11 Scope and Application.** 2003.

VALÉCIO, M. **Como realizar a validação de sistemas computadorizados.** ICTQ. 2017. Disponível em: <<https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/684-como-realizar-a-validacao-de-sistemas-computadorizados>>. Acesso em: 04 de abril de 2022.

VERMULM, Roberto. **Políticas para o desenvolvimento da indústria 4.0 no Brasil.** [São Paulo]: IEDI, 2018. 30 p.

DocuSigned by:

A79B0B59BCBA414...

Data e assinatura do aluno(a)

24/5/2023 | 08:56 PDT

DocuSigned by:

5B568CD55DCD4F6...

Data e assinatura do orientador(a)

24/5/2023 | 12:35 EDT