

Eventos adversos a inibidores de tirosina quinase no tratamento da leucemia mieloide crônica no Brasil: análise das notificações do Vigimed

Adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia in Brazil: analysis of Vigimed notifications

Ariel Silvestre Freitas^{1,*} 
Cairo Domingos Júlio¹ 
Priscila Rodrigues Moreira^{II} 
Ronaldo Rodrigues de Oliveira Júnior^{II} 
Lunara Teles Silva^{III} 
Ana Carolina Figueiredo
Modesto^{IV} 

^I Programa de Residência Multiprofissional em Saúde área de Onco-hematologia, Hematologia e Hemoterapia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), Goiânia, GO, Brasil

^{II} Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde (FF-UFG), Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), Goiânia, GO, Brasil

^{III} Laboratório de Pesquisa em Ensino e Serviços de Saúde (FF-UFG), Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^{IV} Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), Goiânia, GO, Brasil

* E-mail: arielsilvestre16@discente.ufg.br

Recebido: 08 abr 2025

Aprovado: 10 mar 2026

Como citar: Freitas AS, Júlio CD, Moreira PR, Oliveira Júnior RR, Silva LT, Modesto ACF. Eventos adversos a inibidores de tirosina quinase no tratamento da leucemia mieloide crônica no Brasil: análise das notificações do Vigimed. *Vigil Sanit Debate*, Rio de Janeiro, 2026, v.14: e02476. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.02476>

RESUMO

Introdução: Os inibidores de tirosinoquinase (ITQ) revolucionaram o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC), mas estão associados a eventos adversos a medicamentos (EAM), que podem afetar múltiplos sistemas. A farmacovigilância é essencial para o monitoramento da segurança dos medicamentos, mas enfrenta desafios como as notificações incompletas, que comprometem a identificação de riscos e a tomada de medidas regulatórias. **Objetivo:** Descrever as notificações de EAM relacionados à farmacoterapia da LMC no Brasil, registradas no sistema VigiMed. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo da base de dados do VigiMed no período de 2018 a 2021. Foram avaliadas variáveis como sexo, idade, tipo de ITQ, gravidade e perfil dos EAM notificados. Foi feita uma análise exploratória dos dados e análise descritiva (medidas de tendência central e proporções), por meio do *software* R e RStudio. **Resultados:** Entre 65.534 notificações de EAM, apenas 0,3% (n = 196) estavam relacionadas ao uso de ITQ. Observou-se que 41,6% (n = 15) das variáveis apresentavam mais de 50,0% de dados faltantes, sendo a maioria relacionada a informações sobre os medicamentos. Em contrapartida, 30,5% (n = 11) das variáveis estavam completas, predominando aquelas vinculadas ao processo de notificação. O fármaco nilotinibe representou 57,6% das notificações, seguido pelo imatinibe com 41,3%, enquanto não foram identificadas notificações para os ITQ de terceira geração. Observou-se uma predominância de indivíduos do sexo masculino de 70,4% (n = 138) e idade média de 55,2 anos. Distúrbios cutâneos e subcutâneos foram os eventos mais frequentes, enquanto distúrbios hematológicos estiveram associados a hospitalizações. **Conclusões:** O estudo destaca a presença de dados incompletos e a necessidade de aprimorar a qualidade das notificações para fortalecer ações regulatórias.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância; Segurança do Paciente; Proteínas de Fusão bcr-abl; Vigilância em Saúde; Base de Dados

ABSTRACT

Introduction: Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have revolutionized the treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML); however, they are associated with adverse drug reactions (ADRs) that can affect multiple systems. Pharmacovigilance is essential for monitoring drug safety, yet it faces challenges such as incomplete reports, which compromise the identification of risks and the implementation of regulatory measures. **Objective:** To describe ADR reports related to CML pharmacotherapy recorded in the VigiMed system in Brazil. **Method:** This is a descriptive study based on the VigiMed database from 2018 to 2021. Variables such as sex, age, type of TKI, seriousness, and ADR profile were evaluated. exploratory data analysis and descriptive statistics (measures of central tendency and proportions) were performed using R and RStudio software. **Results:** Among 65,534 ADR reports, only 0.3% (n = 196) were related to TKI use. It was observed that 41.6% (n = 15) of



the variables had more than 50.0% missing data, most of which were related to information about the medications. Conversely, 30.5% ($n = 11$) of the variables were complete, predominantly those associated with the reporting process. The drug nilotinib accounted for 57.6% of the reports, followed by imatinib with 41.3%, while no reports were identified for third-generation TKIs. There was a predominance of male individuals (70.4%, $n = 138$) with a mean age of 55.2 years. Skin and subcutaneous disorders were the most frequently reported events, while hematological disorders were associated with hospitalizations. **Conclusions:** The study highlights the presence of incomplete data and the need to improve the quality of reports in order to strengthen regulatory actions.

KEYWORDS: Pharmacovigilance; Patient Safety; bcr-abl Fusion Proteins; Health Surveillance; Database

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa resultante de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22, t(9;22)(q34;q11), formando o cromossomo Filadélfia. Essa translocação resulta na fusão dos genes BCR e ABL, formando o gene BCR-ABL, gerando o oncogene BCR-ABL1, que codifica uma proteína com elevada atividade de tirosinoquinase, responsável pela proliferação descontrolada de células mieloides de células-tronco hematopoiéticas¹. A LMC é uma neoplasia caracterizada por três fases sequenciais: fase crônica, fase acelerada e crise blástica².

Globalmente, a LMC representa 15-20% de todas as leucemias em adultos, com incidência estimada de 1-2 casos por 100.000 habitantes, predominando em indivíduos com idade mediana de 60 anos^{4,5}. No Brasil, foram estimados 11.540 novos casos de leucemia por ano para o triênio 2023-2025, correspondendo a uma taxa de incidência de 5,33 por 100.000 habitantes^{3,4,5}.

A introdução dos inibidores de tirosina quinase (ITQ) representou um marco no tratamento da LMC, modificando sua evolução natural de doença fatal para condição crônica de longa duração, com taxas de sobrevida semelhantes às observadas na população geral^{6,7,8}. O imatinibe, primeiro ITQ aprovado em 2001, estabeleceu-se como terapia padrão de primeira linha. Posteriormente, foram desenvolvidos ITQ de segunda geração (dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe) e de terceira geração (ponatinibe), indicados principalmente para casos de resistência, intolerância ou presença de mutações específicas^{9,10}. Embora altamente eficazes, como maior seletividade e menor toxicidade, os ITQ estão associados a alguns eventos adversos a medicamentos (EAM) que impactam na qualidade de vida do paciente e na adesão ao tratamento^{11,12}.

O EAM é definido como uma ocorrência médica indesejável, não intencional, temporalmente relacionada ao uso de medicamento, podendo incluir sinais, sintomas ou doenças^{13,35}. A detecção e a avaliação desses eventos constituem etapas centrais do gerenciamento de risco em saúde. Nesse processo, a farmacovigilância desempenha papel fundamental, sendo a ciência e as atividades voltadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de EAM e de outros problemas relacionados a medicamentos, contribuindo para a geração de sinais de segurança, a identificação de eventos raros ou tardios, a caracterização de populações em risco e a avaliação contínua da relação benefício-risco em condições reais de uso^{14,15,16}.

Para o registro e o acompanhamento dos EAM, existe um banco de dados em nível global, o VigiBase, mantido pelo *Uppsala*

Monitoring Centre (UMC), na Suécia, desde 1978. É o maior repositório mundial de notificações de EAM e vacinas, com aproximadamente 40 milhões de relatos de casos de segurança provenientes de sistemas nacionais de farmacovigilância¹⁷. Para os países que não dispõem de sistemas eletrônicos compatíveis com o padrão internacional, a Organização Mundial de Saúde (OMS) disponibiliza gratuitamente o VigiFlow, sistema de gestão de notificações de EAM que funciona como base de dados nacional, facilitando o envio automatizado de relatórios ao VigiBase¹⁸.

O Brasil implementou o VigiFlow em 2018, denominando-o nacionalmente como VigiMed, coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Desde sua implementação, o VigiMed tem fortalecido a farmacovigilância brasileira, possibilitando a padronização internacional das notificações de EAM e a integração do país ao cenário mundial de vigilância de segurança de medicamentos^{19,20}.

No contexto dos ITQ, os EAM afetam múltiplos órgãos, predominantemente os sistemas hematológico, cardiovascular e gastrointestinal²¹. As toxicidades hematológicas constituem os EAM mais frequentes, com incidências de anemia (34,2%), trombocitopenia (32,7%) e neutropenia (29,4%), enquanto os eventos cardiovasculares representam as complicações mais graves, incluindo hipertensão arterial (7,0-68,0%) e disfunção ventricular esquerda (2,4-10,0%)^{22,23}.

Análises do *Adverse Event Reporting System* (FAERS) demonstraram que aproximadamente 5,0% dos pacientes descontinuem prematuramente a terapia devido a EAM, sendo que os eventos graves, que resultam em hospitalização, incapacidade significativa, ameaça à vida ou óbito, representam 10,0-30,0% de todas as notificações, com o nilotinibe responsável por mais da metade dos eventos cardiovasculares graves notificados^{24,25}.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi descrever as notificações de EAM relacionados aos ITQ registradas no sistema VigiMed, para subsidiar a melhoria das ações de farmacovigilância e apoiar a tomada de decisão regulatória.

MÉTODO

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo dos dados apresentados no banco de notificações de EAM, VigiMed, conduzido de acordo



com as recomendações da diretriz *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*²⁶. O formulário para registro dos dados é disponibilizado pela Anvisa por meio de uma parceria com o UMC. Lançado no Brasil em dezembro de 2018, o VigiMed tem como propósito a gestão de notificações voluntárias sobre EAM. Essas notificações podem ser realizadas por profissionais de saúde, pacientes, empresas, e estão acessíveis ao público em geral²⁷.

Coleta de dados

Os dados provenientes do VigiMed foram obtidos por meio do acesso ao portal de dados do governo federal²⁸. Os arquivos dos bancos de dados de notificações, medicamentos e EAM foram baixados em 15 de maio de 2024, e as notificações analisadas compreenderam o período entre dezembro de 2018 e dezembro de 2021.

População e critérios de inclusão

No escopo deste estudo, foram analisados os ITQ utilizados no tratamento da LMC, todos com registro ativo na Anvisa. Foram incluídos cinco medicamentos distribuídos em três gerações, de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)*: (1) primeira geração, representada pelo imatinibe (mesilato de imatinibe; Glivec®), inibidor seletivo de BCR-ABL, c-KIT e PDGFR, aprovado como terapia padrão de primeira linha para LMC Filadélfia+ em fase crônica; (2) segunda geração, composta por dasatinibe (Sprycel®), nilotinibe (cloridrato de nilotinibe; Tassigna®) e bosutinibe (bosutinibe monohidratado; Bosulif®), caracterizados por potência 20 a 325 vezes superior ao imatinibe e espectro expandido de inibição de quinases, indicados como primeira linha ou em casos de resistência/intolerância ao imatinibe, porém inativos contra a mutação T315I; e (3) terceira geração, representada pelo ponatinibe (cloridrato de ponatinibe; Iclusig®), inibidor de BCR-ABL com potência superior a 500 vezes em relação ao imatinibe, único agente ativo contra todas as mutações conhecidas de BCR-ABL incluindo T315I, reservado para casos de falha terapêutica a múltiplos ITQ prévios ou presença documentada desta mutação^{9,10}.

Foram excluídas notificações duplicadas, aquelas sem identificação do medicamento suspeito ou referentes a outros usos terapêuticos dos ITQ.

Variáveis

As variáveis coletadas do banco de dados VigiMed foram organizadas em quatro categorias principais: variáveis relativas à notificação, ao paciente, ao medicamento e aos EAM. O Quadro apresenta a descrição detalhada de cada variável, sua definição operacional e exemplos ilustrativos.

Análise de dados

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória de dados (AED), etapa fundamental para compreender a estrutura dos dados, identificar inconsistências, padrões, dados faltantes e possíveis fontes de viés, permitindo uma visão clara do

conjunto de dados, das principais estatísticas descritivas e das relações entre as variáveis disponíveis¹⁴. A AED foi realizada no *software* R, versão 4.4.1, e foram utilizados os pacotes “*tidyverse*” e “*dplyr*” para limpeza e manipulação dos dados, além dos pacotes “*DataExplorer*”, “*dplyr*”, “*ggplot2*” “*summarytools*”, “*skimr*” e “*psych*” para a análise dos dados.

Para a completude dos dados, as variáveis com menos de 50,0% de valores ausentes, identificadas na etapa AED foram consideradas elegíveis para a análise. Os dados foram analisados por meio de estatísticas descritivas. As variáveis numéricas foram analisadas por meio de medidas de tendência central (média, mediana e desvio-padrão) e as variáveis categóricas por meio de frequência relativa e absoluta.

Aspectos éticos

A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos não foi necessária, pois os dados foram obtidos de uma plataforma pública, de forma *online* e sem identificação dos participantes. Conforme a Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), não são registradas nem avaliadas pelo sistema Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) pesquisas que utilizam bancos de dados cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual (Art. 1º, item V).

RESULTADOS

Foram identificadas 65.534 notificações de EAM, das quais 0,3% (n = 196) estavam relacionadas ao uso de ITQ. Dentre essas, o nilotinibe foi responsável por 57,6% (n = 113), o imatinibe por 41,3% (n = 81) e o dasatinibe por 1,0% (n = 2). Não foram encontradas notificações para os inibidores de 3ª geração, ponatinibe e bosutinibe, conforme demonstrado na Figura 1. Ressalta-se que o fluxograma apresenta dados referentes ao período de 2019 a 2021, uma vez que, em 2018, ocorreu a implantação do VigiMed no Brasil e não houve registros de notificações.

Observou-se que 41,6% (n = 15) das variáveis do banco de dados apresentaram mais de 50,0% de dados faltantes, sendo a maioria relacionada às variáveis do medicamento, com destaque para a duração do evento. A proporção dos dados faltantes apresentou valores entre 97,4% e 0,0% nas variáveis analisadas. Por outro lado, 30,5% (n = 11) das variáveis relacionadas à notificação não apresentaram valores faltantes, conforme demonstrado na Figura 2.

Em relação à caracterização da notificação, observou-se que 77,0% (n = 151) das notificações registradas no VigiMed foram realizadas por empresas farmacêuticas, e os tipos de notificadores foram, em sua maioria, consumidores e outros profissionais de saúde, 67,8% (n = 133). Todas as notificações analisadas, 100,0% (n = 196) foram classificadas como espontâneas. Além disso, observou-se que a Unidade da Federação (UF) esteve ausente em 81,6% (n = 160) das notificações, conforme demonstrado na Tabela. Ressalta-se que a Tabela apresenta dados referentes ao período de 2019 a 2021, uma vez que, em 2018, ocorreu a implantação do VigiMed no Brasil e não houve registros de notificações.



Quadro. Descrição das variáveis coletadas do banco de dados VigiMed para análise dos EAM relacionados aos ITQ

Categoria	Variável	Definição/descrição	Exemplo
Variáveis Relativas à Notificação	Ano da notificação	Ano em que a notificação foi registrada no sistema VigiMed	2018, 2019, 2020, 2021, 2022
	Entrada no VigiMed	Interface ou meio pelo qual a informação foi inserida no sistema	Notificação web (cidadão), portal profissional de saúde, empresa detentora de registro
	Identificação do notificador	Código alfanumérico único gerado automaticamente pelo sistema para identificar cada notificação	BR-ANVISA-2023-012345, BR-ANVISA-2024-067890
	Indicação relatada na notificação	Condição clínica ou doença para a qual o medicamento estava sendo utilizado conforme relatado pelo notificador	Leucemia mieloide crônica
	Notificador	Identificação qualificada da pessoa ou instituição responsável pela notificação (dados anonimizados)	Profissional de saúde (médico), cidadão, empresa farmacêutica
	Tipo de notificador	Categoria do notificador segundo classificação do VigiMed	Médico, farmacêutico, enfermeiro, paciente, familiar, outro profissional de saúde, detentor de registro
	Tipo de notificação	Classificação quanto à origem e natureza da notificação	Espontânea
	UF (Unidade Federativa)	Estado brasileiro onde ocorreu o evento adverso ou onde foi realizada a notificação	SP (São Paulo), RJ (Rio de Janeiro), MG (Minas Gerais)
Variáveis Relativas ao Paciente	Altura	Estatura do paciente em centímetros no momento da ocorrência do EAM	165 cm, 178 cm
	Idade no momento do EAM	Idade do paciente em anos no momento em que o EAM ocorreu	45 anos, 62 anos
	Faixa etária	Classificação da idade do paciente em categorias predefinidas	Adulto (18-64 anos), Idoso (≥ 65 anos), criança (0-11 anos), adolescente (12-17 anos)
	Peso	Massa corporal do paciente em quilogramas no momento da ocorrência do EAM	70 kg, 85 kg
	Sexo	Sexo biológico do paciente	Masculino, feminino
Variáveis Relativas ao Medicamento	Classificação ATC	Código do Sistema de Classificação Anatômico Terapêutico Químico que identifica o princípio ativo segundo propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas	L01EA (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe)
	Detentor do registro	Empresa farmacêutica responsável pelo registro do medicamento na Anvisa	Novartis Biociências S.A., Bristol-Myers Squibb
	Dose	Quantidade de medicamento administrada por unidade posológica	400 mg, 100 mg
	Duração do tratamento	Período entre o início do uso do medicamento e a ocorrência do EAM ou até o momento da notificação	6 meses, 2 anos, 5 anos
	Forma farmacêutica	Apresentação do medicamento	Comprimido revestido, cápsula
	Frequência	Periodicidade de administração do medicamento	1 vez ao dia, 2 vezes ao dia, de 12 em 12 h
	Indicação MedDRA	Indicação terapêutica codificada segundo a terminologia MedDRA	Leucemia mieloide crônica, Leucemia linfoblástica aguda cromossomo Filadélfia positivo
	Nome do medicamento	Nome comercial ou denominação do produto farmacêutico	Glivec®, Sprycel®, Tasigna®
	Número do lote	Código alfanumérico que identifica o lote de fabricação do medicamento	L123456, AB789012
	Princípio ativo	Substância farmacologicamente ativa responsável pelo efeito terapêutico	Imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, ponatinibe, bosutinibe
	Via de administração	Rota pela qual o medicamento foi administrado ao paciente	Oral, Via oral
Variáveis Relativas aos EAM	Ação adotada	Ação em relação ao medicamento suspeito após a ocorrência do evento adverso	Medicamento suspenso, dose reduzida, dose não alterada, medicamento retirado, desconhecido
	Classificação SOC (System Organ Class)	Nível mais alto da hierarquia MedDRA que agrupa os eventos por sistema ou órgão afetado	Distúrbios cardíacos, distúrbios gastrointestinais, distúrbios da pele e tecido subcutâneo
	Desfecho	Evolução clínica do paciente após o evento adverso no momento da notificação	Recuperado, recuperado com sequelas, em recuperação, não recuperado, Óbito, Desconhecido
	Duração do EAM	Período entre o início e o término dos sintomas do EAM	7 dias, 3 meses, persistente
	Duração do EAM	Sinônimo de “duração do evento”; tempo de persistência das manifestações clínicas do EAM	10 dias, 2 semanas, 6 meses

Continua

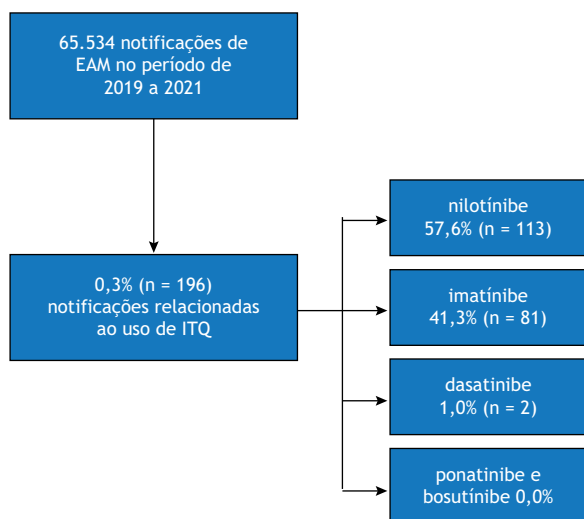


Continuação

Variáveis Relativas aos EAM	Grave	Variável dicotômica (binária) que indica se o EAM atende a pelo menos um dos critérios de gravidade estabelecidos pela OMS	Sim, não
	Gravidade	Variável categórica que especifica qual(is) critério(s) de gravidade foi(foram) atendido(s) pelo EAM. Um evento pode atender a múltiplos critérios simultaneamente	Hospitalização ou prolongamento de hospitalização existente; ameaça à vida; Incapacidade significativa ou permanente; Anomalia congênita/ defeito de nascimento; óbito; clinicamente significativa (requer intervenção para prevenir desfecho grave); outra condição medicamente importante
	Relação do medicamento com o EAM	Papel do medicamento na notificação segundo avaliação do notificador	Suspeito (medicamento possivelmente causador do EAM), Concomitante (medicamento em uso concomitante, mas não suspeito), Interagente (medicamento que pode ter interagido com o suspeito)
	HLGT (<i>High Level Group Term</i>)	Segundo nível da hierarquia MedDRA; agrupa termos de nível alto relacionados por sistema anatômico ou fisiopatológico	Doenças cardíacas isquêmicas, distúrbios da função hepática
	HLT (<i>High Level Term</i>)	Terceiro nível da hierarquia MedDRA; agrupa termos preferidos relacionados por anatomia, patologia, fisiologia ou etiologia	Insuficiência cardíaca, hepatites não infecciosas
	PT (<i>Preferred Term</i>)	Quarto nível da hierarquia MedDRA; termo padronizado que representa um único conceito médico para designar sintomas, sinais, doenças ou diagnósticos	Infarto do miocárdio, hepatotoxicidade, neutropenia, trombocitopenia
	LLT (<i>Lowest Level Term</i>)	Nível mais específico da hierarquia MedDRA; sinônimos ou variações de linguagem do termo preferido	IAM (sinônimo de Infarto do miocárdio), lesão hepática induzida por droga (variação de hepatotoxicidade)

Fonte: Elaborado pelos autores com base no dicionário de dados do sistema VigiMed/VigiFlow²⁹, na terminologia MedDRA versão 27.1³⁰, nos critérios de gravidade estabelecidos pelo ICH E2A³¹ e na classificação ATC/DDD da OMS³².

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*; EAM: Eventos Adversos a Medicamentos; HLGT: *High Level Group Term*; HLT: *High Level Term*; ICH: *International Council for Harmonisation*; LLT: *Lowest Level Term*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; OMS: Organização Mundial da Saúde; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UF: Unidade da Federação.



Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados extraídos do sistema VigiMed²⁸.

Figura 1. Fluxograma das notificações de EAM relacionados ao uso de ITQ registradas no VigiMed entre 2019 e 2021.

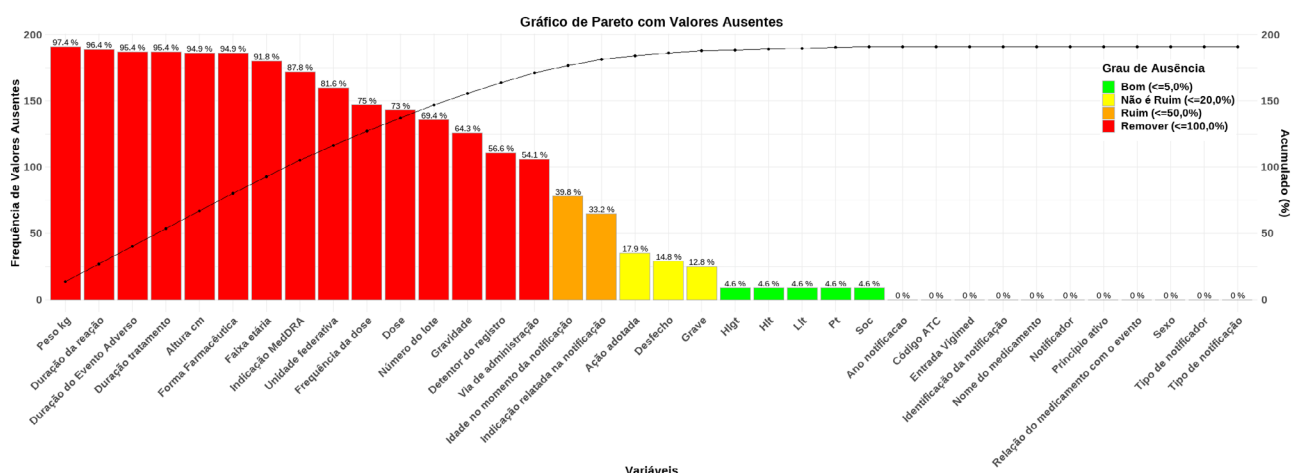
Em relação à caracterização demográfica dos pacientes, observou-se que 100,0% (n = 196) das notificações continham informações sobre a idade e o sexo dos pacientes. A média de idade no momento da notificação foi de 55,2 anos (DP = 15,6 anos), com

idade mínima de 27,0 anos e máxima de 87,0 anos, enquanto a mediana foi de 62,0 anos. Quanto à distribuição por sexo, observou-se uma predominância masculina, com 70,4% (n = 138) das notificações relacionadas a pacientes do sexo masculino e 29,6% (n = 58) do sexo feminino.

Entre os EAM clinicamente significativos na *System Organ Class* (SOC) encontrados no banco de dados, destacam-se os distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos, que apresentaram a maior frequência de EAM, totalizando cinco ocorrências. No grupo de eventos que representam uma ameaça à vida, foram relatados distúrbios do sistema nervoso, hematológicos, linfáticos e psiquiátricos. Além disso, entre os eventos que resultaram em hospitalização ou prolongamento de internação, os distúrbios gastrointestinais e hematológicos foram os mais notificados, com três medicamentos associados a essas condições, conforme apresentado na Figura 3.

DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo evidenciaram uma baixa proporção de notificações relacionadas aos ITQ, além de uma elevada frequência de variáveis com dados ausentes, especialmente nas informações sobre medicamentos. Observou-se, ainda, a predominância de notificações espontâneas registradas por empresas farmacêuticas e consumidores. Esses resultados sugerem que os profissionais de saúde ainda não estão plenamente engajados



Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados extraídos do sistema VigiMed²⁸.

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; HLT: High Level Term; ICH: International Council for Harmonisation; LLT: Lowest Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.

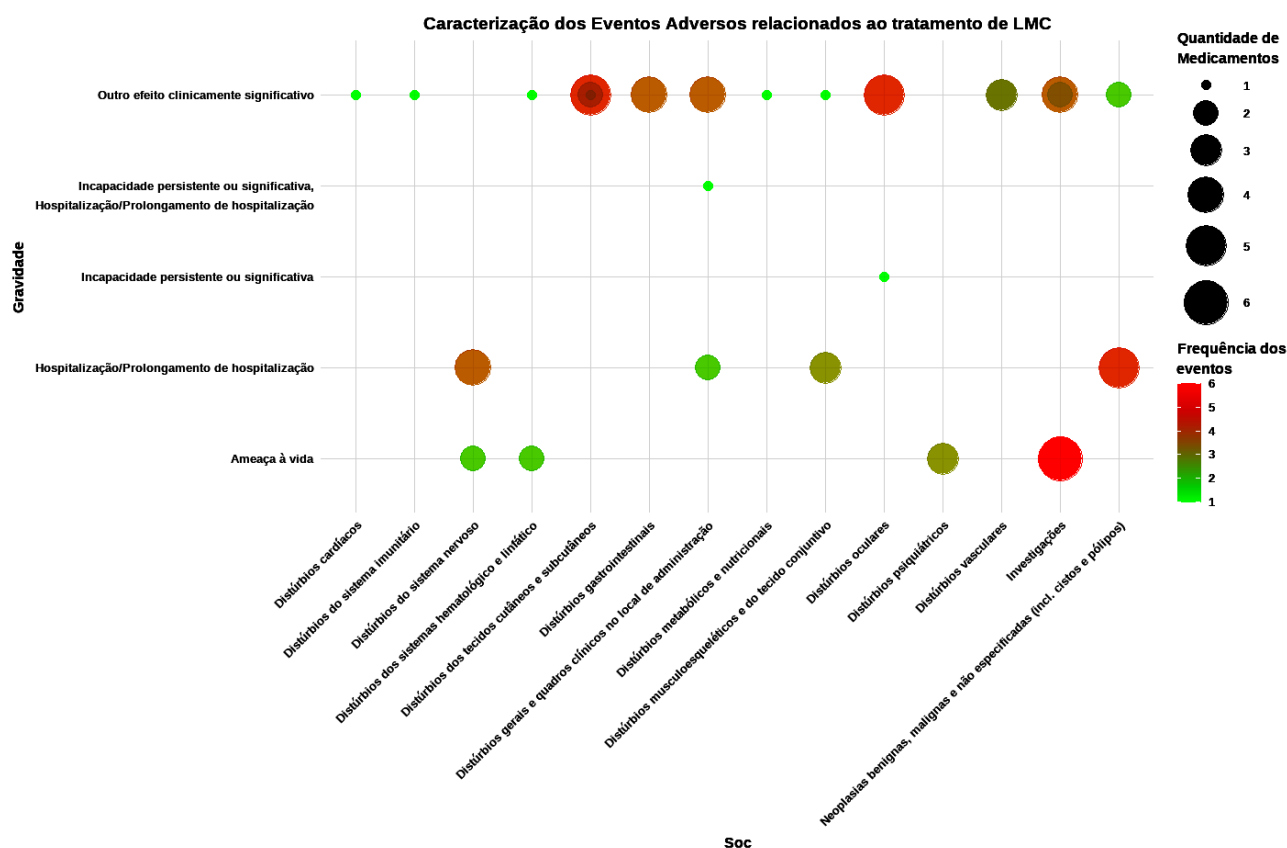
Figura 2. Gráfico de Pareto da proporção de valores ausentes nas variáveis do banco de dados VigiMed. As barras representam a frequência de dados ausentes para cada variável, com cores indicando diferentes graus de ausência: verde (<=5,0%), amarelo (<=20,0%), laranja (<=50,0%) e vermelho (<=100,0%). A linha pontilhada mostra o percentual acumulado de valores ausentes.

Tabela. Caracterização das notificações de EAM relacionados aos ITQ registrados no VigiMed entre 2019 e 2021.

Descrição	Caracterização da notificação							
	2019		2020		2021		Total	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Notificador								
Empresas farmacêuticas	0	0,0	0	0,0	151	100,0	151	77,0
Pacientes e profissionais de saúde	3	37,5	2	5,4	0	0,0	5	2,5
Serviços de saúde	5	65,5	35	94,6	0	0,0	40	20,4
Tipo de notificador								
Consumidor ou outro não profissional de saúde	0	0,0	0	0,0	133	88,1	133	67,8
Farmacêutico	4	50,0	27	72,9	0	0,0	31	15,8
Médico	0	0,0	0	0,0	18	11,9	18	9,2
Outro profissional de saúde	4	50,0	10	27,0	0	0,0	14	7,1
Tipo de notificação								
Notificação espontânea	8	100,0	37	100,0	151	100,0	196	100,0
Unidade Federativa								
AL	0	0,0	2	5,4	0	0,0	2	1,0
BA	1	12,5	2	5,4	0	0,0	3	1,5
ES	0	0,0	24	64,8	0	0,0	24	12,2
MG	0	0,0	5	13,5	0	0,0	5	2,5
PR	0	0,0	1	2,7	0	0,0	1	0,5
SP	0	0,0	1	2,7	0	0,0	1	0,5
NA	7	84,5	2	5,4	0	0,0	9	4,5

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados extraídos do sistema VigiMed²⁸.

AL: Alagoas; BA: Bahia; ES: Espírito Santo; MG: Minas Gerais; PR: Paraná; SP: São Paulo; NA: Não informado.



Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados extraídos do sistema VigiMed²⁸.

Figura 3. Caracterização dos EAM clinicamente significativos associados aos ITQ no tratamento da LMC, organizados por gravidade e pela categoria SOC.

na notificação de EAM e que a ausência de dados essenciais compromete a utilização dessas informações para a geração de sinais de segurança e, consequentemente, para o fortalecimento das ações de monitoramento e gestão do risco no âmbito da farmacovigilância.

A AED revelou uma alta proporção de variáveis com dados ausentes, especialmente aquelas relacionadas aos medicamentos. Nossos achados estão alinhados com um estudo conduzido na Alemanha com 15.447 notificações de eventos adversos provenientes de uma base nacional de farmacovigilância, que identificou baixa completude das variáveis relacionadas aos medicamentos, como dose (34,0%), indicação terapêutica (36,0%) e tempo para início do evento (44,0%). Além disso, observou-se que notificações contendo múltiplos medicamentos suspeitos apresentaram menor grau de preenchimento, indicando que a complexidade terapêutica está associada à redução da qualidade dos dados³². A ausência de informações clinicamente relevantes compromete a identificação de padrões e a geração de sinais de segurança confiáveis, dificultando a avaliação da relação causal entre os medicamentos e os eventos adversos, o que pode impactar a efetividade das ações de farmacovigilância e a tomada de decisão clínica³⁴.

Essa lacuna de informações compromete diretamente múltiplas ações de farmacovigilância e decisões regulatórias específicas.

A ausência de dados sobre dose e duração do tratamento, por exemplo, impossibilita a identificação de relações dose-resposta e a caracterização de eventos adversos dose-dependentes versus dose-independentes, informações cruciais para a elaboração de recomendações sobre ajustes posológicos em populações de risco ou para a emissão de alertas sobre doses críticas associadas à toxicidade^{35,36}. Além disso, a ausência de informações antropométricas (peso, altura) dificulta a identificação de populações especiais que possam apresentar risco aumentado de EAM, como pacientes com índice de massa corporal extremo, impossibilitando recomendações sobre necessidade de monitoramento diferenciado ou ajustes terapêuticos nesses grupos³⁷.

A presença de dados incompletos referentes ao tempo até o início do evento adverso e à duração da reação compromete de forma significativa a caracterização dos perfis temporais de toxicidade. Essas informações são essenciais para subsidiar protocolos de monitoramento clínico, como a definição da periodicidade de exames laboratoriais e avaliações cardiovasculares, além de permitir a identificação de eventos de início tardio que podem não ter sido adequadamente captados nos ensaios clínicos de registro^{38,39}.

Outro fator de destaque é a ausência de dados sobre desfechos clínicos em parcela significativa das notificações, o que impossibilita a quantificação adequada da gravidade real dos EAM e



limita as análises de morbimortalidade associada aos ITQ, comprometendo avaliações de relação benefício-risco que fundamentam decisões sobre manutenção, restrição ou cancelamento de registros de medicamentos⁴⁰. Em conjunto, essas lacunas comprometem a capacidade do sistema nacional de farmacovigilância de cumprir adequadamente sua função regulatória de proteger a saúde pública por meio da detecção precoce de sinais de segurança, caracterização de perfis de risco e implementação oportuna de medidas de mitigação.

Em relação ao notificador, destacaram-se as notificações feitas por empresas farmacêuticas. Esses achados podem ser parcialmente explicados pela legislação sanitária vigente, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 406, de 22 de julho de 2020, que estabeleceu Boas Práticas de Farmacovigilância. Essa norma regulatória pode estar associada ao aumento na participação desses agentes nas práticas de farmacovigilância⁴⁰. Além disso, as indústrias farmacêuticas desempenham um papel fundamental na geração de dados de segurança a partir de estudos de fase IV, estudos de farmacovigilância pós-comercialização. Esses estudos são essenciais para monitorar EAM, permitindo a identificação de reações raras e de longo prazo⁴¹. Assim, a participação ativa das empresas na notificação e monitoramento de EAM contribui para a segurança do paciente e para a tomada de decisões por parte das agências regulatórias.

No nosso estudo, a maioria das notificações, segundo classificação do VigiMed, foi realizada por consumidores ou outros não profissionais da saúde, o que contrasta com estudos prévios sobre o VigiFlow, nos quais os farmacêuticos eram os principais notificadores (78,0%) de EAM¹⁸. Segundo a Anvisa, no ano de 2022, houve um aumento significativo no número de notificações feitas por cidadãos, representando um crescimento de 212,5%, atribuído à implantação do VigiMed, à ampla divulgação e ao fato de ter poucos campos como obrigatórios que facilitaram a participação⁴². Esses achados sugerem que sistemas de notificação mais simples e com menor número de campos obrigatórios podem favorecer o aumento do volume de notificações. No entanto, é importante ponderar que a ampliação da quantidade não implica necessariamente uma melhoria da qualidade dos dados, uma vez que notificações mais numerosas, porém incompletas, podem limitar a utilidade das informações para análises de segurança e detecção de sinais³³.

Considerando o perfil de idade dos pacientes, observou-se uma diferença nos resultados com o cenário mundial. Um estudo conduzido em pacientes asiáticos, cuja média de idade foi de 36,3 anos, contrasta com os nossos achados⁴³. Já em outro estudo realizado no Brasil, a média de idade dos pacientes foi de 51,8 anos⁴⁴. Essas diferenças podem estar relacionadas a fatores populacionais, genéticos e epidemiológicos, além de variações nos critérios de diagnóstico e acesso ao tratamento entre os países. No que se refere ao sexo, os resultados do nosso estudo apontam uma predominância masculina, alinhando-se com a tendência global de maior incidência de LMC em homens^{43,44}. Esses resultados reforçam a confiabilidade dos dados registrados no VigiMed em relação às variáveis sexo e idade, uma vez que refletem o perfil esperado de pacientes com LMC. Além disso, essas

variáveis são importantes para análises de desproporcionalidade e geração de sinais, contribuindo para uma melhor avaliação da causalidade entre os ITQ e os EAM notificados³⁴.

Em relação aos ITQ, observou-se que o nilotinibe foi o medicamento mais frequentemente envolvido nas notificações, seguido pelo imatinibe e dasatinibe. Esse achado apresenta divergência em relação ao padrão esperado considerando a epidemiologia de uso desses medicamentos, uma vez que o imatinibe permanece como a terapia de primeira linha mais prescrita para LMC em fase crônica, seguido pelos ITQ de segunda geração nilotinibe e dasatinibe⁴⁵. Diversos fatores podem explicar essa aparente inversão no perfil de notificações. O nilotinibe apresenta perfil de toxicidade cardiovascular arterial mais pronunciado em comparação ao imatinibe, com EAM graves e morte súbita cardíaca, que são alvo de monitoramento específico e medidas de minimização de risco estabelecidas pelas agências regulatórias^{46,47}. Estudos demonstram que EAM mais graves e inesperados tendem a ser notificados com maior frequência em sistemas de farmacovigilância passiva, fenômeno conhecido como viés de notificação, que pode ter resultado em desproporcionalidade entre o volume de notificações e a real prevalência de uso do medicamento na população^{15,48}.

A ausência de notificações para ponatinibe e bosutinibe no nosso estudo pode ser parcialmente explicada pela falta da ampla utilização desses medicamentos no Brasil. No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) não recomendou a incorporação desses ITQ, justificando a falta de superioridade clínica do bosutinibe em relação aos ITQ disponíveis e as incertezas sobre a segurança e custo-efetividade do ponatinibe^{49,50}. Além disso, ambos não estão incluídos no rol de medicamentos que devem ser fornecidos pelos planos de saúde, segundo a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)⁵¹. A restrição de acesso a esses medicamentos pode influenciar sua baixa notificação no banco analisado, uma vez que sua utilização fica limitada a situações específicas como ações judiciais.

Os resultados do nosso estudo apontaram que os distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos foram os EAM mais relatados, seguidos por distúrbios hematológicos e gastrointestinais, especialmente em casos de hospitalização ou risco de vida. Esses achados se alinham parcialmente aos de um estudo prospectivo longitudinal realizado em 2020, no qual a maioria dos pacientes apresentou EAM, com destaque para reações hematológicas e não hematológicas. No caso do imatinibe, 72,0% dos pacientes apresentaram reações hematológicas, incluindo anemia e plaquetopenia grau 3. Já o dasatinibe foi associado a reações hematológicas grau 3 em 25,0% dos casos⁵². Essas semelhanças reforçam a relevância das reações hematológicas na prática clínica, evidenciando a importância de um monitoramento rigoroso para mitigar seus impactos e melhorar a segurança no uso de ITQ.

A ausência de dados nas notificações evidencia problemas na qualidade e gestão da informação nos sistemas de saúde do Brasil. Evidências sugerem que a baixa qualidade dos dados de saúde impacta negativamente todas as etapas do processo de



produção de informação, desde a coleta até a utilização final, dificultando a identificação e a resposta a problemas de saúde pública, como os EAM^{53,54}. A ausência de um prontuário único inviabiliza o acesso a informações integradas sobre o uso progressivo de medicamentos e registros de eventos adversos, o que pode contribuir para a falta de dados essenciais nas notificações do Vigimed. Assim, é importante a implementação de estratégias que aprimorem a consistência e a integridade dos dados em saúde para prover aos profissionais de saúde, informações essenciais para melhorar a qualidade das notificações.

Nosso estudo destacou-se por proporcionar uma análise minuciosa das notificações sobre ITQ no Brasil, utilizando dados provenientes de uma base de farmacovigilância, ainda pouco explorada em estudos sobre LMC. Além disso, a AED possibilitou identificar a ausência de dados de forma estruturada, qualificando as decisões metodológicas e a interpretação dos resultados. Embora a ausência dos dados tenha limitado a aplicação de métodos analíticos mais robustos, como análises de desproporcionalidade, este estudo realizou uma análise descritiva detalhada da base de notificações, oferecendo um panorama ainda pouco explorado sobre EAM associados ao uso de ITQ no tratamento da LMC.

A utilização de base de dados secundária implica dependência da qualidade, completude e acurácia das informações registradas pelos notificadores, sem possibilidade de validação ou complementação dos dados por meio de consulta a prontuários médicos, entrevistas com pacientes ou profissionais de saúde, ou acesso a exames complementares relevantes, como gravidade real dos eventos, desfechos em longo prazo e existência de comorbidades ou fatores de confusão.

Como limitação, os dados ausentes apontam para a necessidade de futuras investigações que explorem os fatores associados ao preenchimento parcial das notificações. A aplicação de técnicas estatísticas para atribuição de valores ausentes representa uma estratégia promissora para otimizar o uso de bases de dados secundárias e permitir análises mais robustas sobre a segurança dos ITQ na prática clínica.

CONCLUSÕES

Este estudo revelou um número reduzido de notificações relacionadas aos ITQ, com predominância de registros realizados por empresas farmacêuticas. A maioria das notificações envolveu pacientes do sexo masculino, com média de idade de 55 anos, e destacou-se a ocorrência de distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos como principais EAM.

Observou-se um alto índice de dados incompletos, especialmente em variáveis relacionadas aos medicamentos, o que compromete a análise do perfil de segurança e pode dificultar a adoção de medidas regulatórias, como atualização de bula, inclusão de novos sinais de alerta, restrições de uso ou emissão de comunicados de segurança. Dessa forma, os resultados demonstram que a incompletude das notificações não é apenas um achado descritivo, mas um fator que fragiliza o processo decisório regulatório, ao reduzir a confiabilidade das análises de segurança pós-comercialização.

Considerando os achados deste estudo, medidas regulatórias específicas poderiam ser implementadas pela Anvisa para fortalecer o gerenciamento de riscos dos ITQ no Brasil. Entre as ações de curto prazo, destacam-se a obrigatoriedade de preenchimento completo de campos essenciais no Vigimed para notificações de ITQ, a emissão de alertas de segurança direcionados sobre EAM graves e a atualização compulsória de bulas para incluir dados de frequência baseados em notificações brasileiras. Medidas de médio e longo prazo incluem a identificação automática de sinais de segurança e realização de estudos farmacoepidemiológicos, reduzindo a dependência exclusiva de notificações espontâneas e permitindo ações regulatórias baseadas em evidências do mundo real brasileiro.

Essas estratégias permitem transformar dados de farmacovigilância em evidências aplicáveis à proteção da saúde pública, mesmo para leitores não familiarizados com a lógica regulatória, tornando explícita a conexão entre os resultados observados e seus desdobramentos práticos no âmbito da regulação sanitária.

REFERÊNCIAS

1. Sossela FR, Zoppas BCA, Weber LP. Chronic myeloid leukemia: clinical aspects, diagnosis and main changes observed in complete blood count. *Rev Bras An Clin*. 2017;49(2). <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201700543>
2. Silva LMG, Fiori CMM, Prata IH, Michelon IC, Seibert JM, Matos Abe NL. Leucemia mieloide crônica em crianças e adolescentes: uma análise de casos. *Res Soc Develop*. 2024;13(1):1-11. <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i1.44821>
3. Ministério da Saúde (BR). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2023[acesso 4 jan 2025]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
4. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.2866>
5. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.5>



6. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb H, Pralle H, Hossfeld D et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: the German CML Study Group. *Blood*. 1994;84(12):4064-77.
7. Giles FJ, Kantarjian H, Cortes J. Novel therapies for patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Rev Ant Ther*. 2004;4(2):271-82. <https://doi.org/10.1586/14737140.4.2.271>
8. Almeida CB, Souza EF, Oliveira GG. Use of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). *Sci Electr Arch*. 2016;9(5):131-46. <https://doi.org/10.36560/952016310>
9. Westerweel PE, Te Boekhorst PAW, Levin MD, Cornelissen JJ. New approaches and treatment combinations for the management of chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2019;9:665. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00665>
10. Bavaro L, Martelli M, Cavo M, Soverini S. Mechanisms of disease progression and resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: an update. *IJMS*. 2019;20(24):1-23. <https://doi.org/10.3390/ijms20246141>
11. Zhao D, Long X, Wang J. Pharmacovigilance study of BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: a safety analysis of the FDA adverse event reporting system. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024;25(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s40360-024-00741-x>
12. Dirkson A, Verberne S, Kraaij W, Van Oortmerssen G, Gelderblom H. Automated gathering of real-world data from online patient forums can complement pharmacovigilance for rare cancers. *Sci Rep*. 2022;12(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13894-8>
13. European Medicines Agency - EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - module v: risk management systems (Rev 2). Brussel: European Medicines Agency; 2017[acesso 6 out 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
14. Resende ALDC, Silva NDJ, Resende MA, Santos AAD, Souza GD, Souza HCD. A importância da notificação de eventos adversos frente à segurança do paciente e à melhoria da qualidade assistencial: uma revisão bibliográfica. *Rev Eletr Acervo Saúde*. 2020;(39):1-7. <https://doi.org/10.25248/reas.e2222.2020>
15. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>
16. Zorzela L, Golder S, Liu Y, Pilkington K, Hartling L, Joffe A et al. Quality of reporting in systematic reviews of adverse events: systematic review. *BMJ*. 2014;348:1-12. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7668>
17. Uppsala Monitoring Centre - UMC. VigiBase: WHO's global database of adverse event reports. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2024[acesso 3 out 2025]. Disponível em: <https://who-umc.org/vigibase/>
18. Vogler M, Conesa HR, Ferreira KA, Cruz FM, Gasparotto FS, Fleck K et al. Electronic reporting systems in pharmacovigilance: the implementation of VigiFlow in Brazil. *Pharm Med*. 2020;34:327-34. <https://doi.org/10.1007/s40290-020-00349-6>
19. Brasil. Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial União*. 27 jan 1999.
20. Varallo FR, Mastroianni PC, Carvalho P. Pharmacovigilance in Brazil: current scenario and perspectives. São Paulo: Universidade Estadual Paulista; 2017.
21. Sunder SS, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Signal Transd Targ Ther*. 2023;8:1-27. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01469-6>
22. Kronick O, Chen X, Mehra N, Varmezian A, Fisher R, Kartchner D et al. Hematological adverse events with tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: a systematic review with meta-analysis. *Cancers*. 2023;15(17):1-18. <https://doi.org/10.3390/cancers15174354>
23. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648-71. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.104>
24. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). *Cancers*. 2020;12(4):1-12. <https://doi.org/10.3390/cancers12040826>
25. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4210-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4718>
26. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):559-65. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Como notificar eventos adversos a medicamentos e vacinas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 17 mar 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/como-notificar-eventos-adversos-a-medicamentos-e-vacinas/>
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Notificações em farmacovigilância. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 30 maio 2025]. Disponível em: <https://dados.gov.br/dados/conjuntos-dados/notificacoes-em-farmacovigilancia>



29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. VigiMed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 30 maio 2025]. disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>
30. MedDRA Maintenance and Support Services Organization - MSSO. Introductory guide Meddra version 27.1. Chantilly: MedDRA Maintenance and Support Services Organization; 2024[acesso 1 out 2025]. Disponível em: <https://www.meddra.org>
31. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - ICH. MedDRA® term selection: points to consider (ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users on the Data Element). Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2022[acesso 1 out 2025]. Disponível em: <https://www.ich.org/page/meddra>
32. World Health Organization - WHO. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification. Geneva: World Health Organization; 2024[acesso 1 out 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
33. Dubrall D, Christ P, Domgörgen S, Schmid M, Sachs B. Factors associated with the completeness of information provided in adverse drug reaction reports of physicians, pharmacists and consumers from Germany. *Sci Rep.* 2025;15:1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07973-9>
34. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: A tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf.* 2014;37(1):65-77. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0131-x>
35. Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni PC. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics.* 2014;69(3):163-7. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(03\)03](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(03)03)
36. European Medicines Agency - EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - module VI: collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). London: European Medicines Agency; 2017.
37. World Health Organization - WHO. Safety and efficacy of medicines: reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. Geneva: World Health Organization; 2014[acesso 24 dez 2025]. disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507943>
38. Dal Pan GJ. Ongoing challenges in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2014;37(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0123-x>
39. Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf.* 2009;32(2):99-110. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932020-00003>
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamento de uso humano, e dá outras providências. *Diário Oficial União*, 23 jul 2020.
41. Zhang X, Zhang Y, Ye X, Guo X, Zhang T, He J. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: a status report from the ClinicalTrials.gov registry. *BMJ Open.* 2016;6(11):1-9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010643>
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. VigiMed: notificações de cidadãos aumentam 212%. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019[acesso 1 abr 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/vigimed-notificacoes-de-cidadaos-aumentam-212>
43. Gorre M, Sashidhar R, Annamaneni S, Digumarti R, Satti V. Demographic and clinical characteristics of chronic myeloid leukemia patients: a study on confined populations of Southern India. *Ind J Med Paediatric Oncol.* 2019;40(S1):S70-6. https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_141_17
44. Moreira PR, Modesto ACF, Farias LT, Ferreira TXAM, Guimarães R, Lima AS et al. Association between the profile of patients with chronic myeloid leukemia and adherence to tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2023;29(7):1624-32. <https://doi.org/10.1177/10781552251324845>
45. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020;95(6):691-709. <https://doi.org/10.1002/ajh.25792>
46. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia.* 2013;27(6):1316-21. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.70>
47. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, Ortman CE, McNeill C, Woodman RC et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia.* 2013;27(6):1310-5. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.69>
48. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf.* 2007;30(10):891-8. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730100-00007>
49. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Relatório de avaliação para a sociedade Nº 501: Bosutinibe para Leucemia Mieloide Crônica. Brasília: Conselho Nacional de Saúde; 2024[acesso 1 abr 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/relatorio-para-a-sociedade>



50. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec. Relatório preliminar de avaliação para ponatinibe. Brasília: Conselho Nacional de Saúde; 2024[acesso 1 abr 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-ponatinibe-cp-64/view>
51. Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS. Propostas de atualização do Rol. Brasília: Agência Nacional de Saúde Suplementar; 2024[access 3 abr 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/PAR_Elegiveis_Status_2024.09.09.pdf
52. Ribeiro ACDA, Pratti JES, Nogueira TA, Cordeiro BC. Acompanhamento farmacoterapêutico e a detecção de reações adversas a inibidores de tirosinoquinase utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica. BJHR. 2020;3(6):19438-54. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-323>
53. Silva SPD, Santos E, Dominguez M, Lima P. Jornalismo de dados e a qualidade dos dados abertos governamentais no Brasil: problemas, desafios e obstáculos nos processos de apropriação profissional. Rev Compolitica. 2023;12(2):5-32. <https://doi.org/10.21878/compolitica.2022.12.2.598>
54. Eserian JK. Caracterização e representatividade dos desvios da qualidade de medicamentos no âmbito da farmacovigilância: uma revisão narrativa. Vigil Sanit Debate. 2022;10(1):93-102. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01922>

Contribuição dos Autores

Freitas AS, Modesto ACF - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Júlio CD - Planejamento (desenho do estudo) e interpretação dos dados. Moreira PR, Silva LT - Análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Oliveira Júnior RR - Análise e interpretação dos dados. Modesto ACF - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.