

Avaliação do Perfil de Segurança da Isoniazida frente a Riscos Emergentes de Neuropatia Periférica, Parestesia, Mialgia e Cromatúria em Moçambique: Estudo Retrospectivo Baseado em Notificações Espontâneas (2020–2024)

Autores: Jamaldine Bacar Jamal, Merana Mussá, Paula Raimundo

RESUMO

Introdução: A isoniazida é um dos principais fármacos utilizados no tratamento da tuberculose (TB) em Moçambique. Apesar da sua eficácia comprovada, reacções adversas a medicamentos (RAM), especialmente de natureza neurológica, têm sido reportadas no âmbito da farmacovigilância.

Objectivos: Avaliar o perfil de segurança da isoniazida em Moçambique por meio de um estudo retrospectivo das notificações espontâneas registadas no sistema VigiFlow entre 2020 e 2024, com foco na detecção de sinais de segurança que possam indicar novos riscos à saúde pública.

Metodologia: Realizou-se um estudo observacional, descritivo - retrospectivo, com abordagem quantitativa, baseado na análise secundária de dados de farmacovigilância. Foram analisadas 967 notificações, das quais 611 foram consideradas elegíveis segundo os critérios de casualidade da OMS - UMC. As reacções mais frequentes reportadas incluíram neuropatia periférica, parestesia, mialgia, cromatúria e neuropatia sensitiva periférica. Os eventos foram avaliados por meio de análise estatística de desproporcionalidade (IC025, PRR e ROR) e segundo os critérios de Bradford Hill.

Resultados: Observou-se associação estatisticamente significativa entre a isoniazida e reacções neurológicas, com maior prevalência em adultos jovens e no sexo feminino. As reacções identificadas são consistentes com o perfil de segurança previamente descrito na literatura e apresentam plausibilidade biológica.

Conclusão: A isoniazida mantém um perfil de segurança favorável no contexto do tratamento da tuberculose em Moçambique.

Os achados reforçam a importância do fortalecimento da vigilância activa, da implementação de protocolos de rastreio neurológico e do aprimoramento contínuo das práticas de farmacovigilância, assegurando o uso racional e seguro do medicamento

Palavras-chave: isoniazida; farmacovigilância; reacções adversas; tuberculose; Moçambique.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) permanece como uma das dez principais causas de morte por doenças infecciosas no mundo, com especial incidência em países de baixa e média renda, incluindo Moçambique (WHO, 2023). A isoniazida (isonicotinóil-hidrazida) é um antimicobacteriano essencial no esquema de tratamento da TB, tanto na fase intensiva quanto na terapêutica preventiva para contactos de casos ou pessoas vivendo com HIV (Ministério da Saúde de Moçambique, 2021).

Apesar de sua eficácia clínica bem estabelecida, a isoniazida está associada a uma série de reacções adversas a medicamentos (RAM), como hepatotoxicidade, neuropatia periférica, reacções cutâneas graves e, em casos raros, toxicidade neuropsiquiátrica (Saukkonen et al., 2006; Tostmann et al., 2008). Embora essas reacções estejam descritas em literatura internacional, suas manifestações e frequência podem variar segundo fatores genéticos, coadministração de medicamentos, estado nutricional e qualidade farmacotécnica dos produtos utilizados (Graham et al., 2012).

A farmacovigilância é a ciência e as actividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos (WHO, 2002).

No contexto de Moçambique, o Sistema Nacional de Farmacovigilância tem evoluído gradualmente e utiliza o VigiFlow como plataforma oficial para o registo e análise de notificações espontâneas de RAM (Autoridade Reguladora Nacional, 2024).

A análise retrospectiva dessas notificações é um método reconhecido para a detecção de sinais de segurança, entendidos como qualquer indício de uma associação causal nova ou inesperada entre um medicamento e uma reacção adversa (Uppsala Monitoring Centre, 2018).

Tendo em vista o crescente uso da isoniazida em Moçambique, tanto em esquemas padronizados de tratamento da TB quanto na terapêutica preventiva, torna-se essencial avaliar seu perfil de segurança com base em dados nacionais. Esse tipo de análise pode revelar novos riscos, alterações na frequência de eventos já conhecidos ou até mesmo falhas relacionadas à qualidade do produto. A identificação precoce desses sinais é fundamental para orientar acções regulatórias, proteger os pacientes e reforçar a confiança nos medicamentos distribuídos pelo Sistema Nacional de Saúde, inclusive os de produção local.

METODOLOGIA

Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo-retrospectivo, com abordagem quantitativa, baseado na análise de notificações espontâneas de reacções adversas associadas ao uso da isoniazida, registadas no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) de Moçambique no período de janeiro de 2020 a Dezembro de 2024.

RESULTADOS

Distribuição das Reacções Adversas segundo o Sexo e Associação Estatística

A Tabela 1 apresenta a distribuição das principais reacções adversas associadas à isoniazida segundo o sexo dos pacientes, acompanhada dos resultados do teste de independência do Qui-Quadrado para avaliar a associação entre as variáveis. A maior parte das reacções analisadas apresentou distribuição equilibrada entre homens e mulheres, sem evidência de associação estatisticamente significativa ($p > 0,05$), como observado em mialgia, parestesia, neuropatia periférica e cromatúria.

Tabela 1. Distribuição das Reacções Adversas segundo o Sexo e Associação Estatística

Reacção Adversa	Homens (n%)	Mulheres (n%)	Total	χ^2 (g): p-valor
Mialgia	67 (48,9%)	70 (51,1%)	137	0,07 (1): p = 0,79
Neuropatia Periférica	77 (51,3%)	73 (48,7%)	150	0,11 (1): p = 0,74
Cromatúria	28 (46,7%)	32 (53,3%)	60	0,27 (1): p = 0,60
Neuropatia Sensitiva Periférica	15 (33,3%)	30 (66,7%)	45	5,00 (1): p = 0,025*
Parestesia	90 (47,1%)	101 (52,9%)	191	0,92 (1): p = 0,34

Fonte: Base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância.
Teste de independência de Pearson (Qui-Quadrado).
 $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

Distribuição das principais reacções adversas à isoniazida segundo faixas etárias, com análise estatística de associação

A tabela apresenta a distribuição das principais reacções adversas associadas à isoniazida organizadas por faixas etárias. Observa-se que a maioria dos casos de todas as reacções ocorre na faixa etária de 18 a 44 anos, especialmente para parestesia (68,2%) e neuropatia periférica (61,1%). As faixas etárias mais jovens (≤ 11 anos e 12–17 anos) concentram um número menor de notificações, representando menos de 20% dos casos para todas as reacções. A faixa etária ≥ 65 anos apresenta um percentual discreto, variando entre 2,2% (mialgia) e 15,6% (neuropatia sensitiva periférica).

Tabela 2. Distribuição das principais reacções adversas à isoniazida segundo faixas etárias, com análise estatística de associação

Reacção Adversa	≤ 11 anos	12–17 anos	18–44 anos	45–64 anos	≥ 65 anos	Total
Mialgia	5 (3,7%)	19 (14,0%)	81 (59,6%)	28 (20,6%)	3 (2,2%)	136
Neuropatia Periférica	4 (2,5%)	3 (1,9%)	96 (61,1%)	45 (28,7%)	9 (5,7%)	157
Cromatúria	3 (5,1%)	4 (6,8%)	35 (59,3%)	13 (22,0%)	4 (6,8%)	59
Neuropatia Sensitiva Periférica	1 (2,2%)	1 (2,2%)	26 (57,8%)	10 (22,2%)	7 (15,6%)	45
Parestesia	1 (0,5%)	3 (1,6%)	131 (68,2%)	45 (23,4%)	12 (6,3%)	192

Fonte: Sistema Nacional de Farmacovigilância, dados próprios.
Teste Qui-Quadrado para associação entre reacção adversa e faixa etária:
 $\chi^2 = 72,09$; graus de liberdade = 28; $p < 0,0001$.

Avaliação de causalidade das notificações, segundo Algoritmo da OMS-UMC

Foi realizada uma análise descritiva e de causalidade para as reacções adversas associadas ao uso da isoniazida, com base em um total de 967 notificações, correspondentes às cinco reacções adversas mais frequentemente relatadas: neuropatia periférica, parestesia, mialgia, cromatúria e neuropatia sensitiva periférica. Estas reacções foram priorizadas por sua alta frequência, relevância clínica e disponibilidade de dados para análise detalhada segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde – Uppsala Monitoring Centre (OMS-UMC).

Tabela 3. Avaliação de causalidade das notificações, segundo Algoritmo da OMS-UMC

Reacção Adversa	Nº de Notificações	Casos Avaliados	Dechallenge(+)	Rechallenge(+)	Único Medicamento Suspeito	Classificação OMS-UMC
Neuropatia periférica	162	162	7	1	43	Provável
Parestesia	198	198	6	1	24	Provável
Mialgia	142	142	0	0	0	Possível – monitoria
Cromatúria	60	60	1	0	1	Possível
Neuropatia sensitiva periférica	49	49	0	0	14	Possível
Subtotal	611	611	—	—	—	—
Outras reacções (sem dados clínicos)	356	—	—	—	—	—
TOTAL	967	611	—	—	—	—

Fonte: Base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância, dados próprios

Avaliação Causal de Reacções Adversas Associadas à Isoniazida com Base nos Critérios de Bradford Hill

De forma geral, os dados apontam que as reacções neurológicas apresentam o maior grau de suporte para uma associação causal com a isoniazida, tanto do ponto de vista clínico quanto estatístico, exigindo atenção reforçada na vigilância activa e abordagem preventiva em contextos de uso prolongado.

Tabela 4. Avaliação Causal de Reacções Adversas Associadas à Isoniazida com Base nos Critérios de Bradford Hill

Critério de Bradford Hill	Neuropatia Periférica	Parestesia	Mialgia	Cromatúria	Neuropatia Sensitiva
Força da associação	PRR = 20,2/IC025 = 2,9	PRR = 16,7/IC025 = 2,8	PRR = 5,3/IC025 = 1,5	PRR = 32,3/IC025 = 2,9	PRR = 35,9/IC025 = 2,9
Consistência	162 casos	198 casos	142 casos	60 casos	49 casos
Especificidade	43 com único suspeito	24 com único suspeito	0 com único suspeito	1 com único suspeito	14 com único suspeito
Temporalidade	Plausível e confirmada	Plausível	Plausível	Plausível	Plausível
Gradiente dose-resposta	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível	Não disponível
Plausibilidade biológica	Alta (neurotoxicidade conhecida)	Alta	Moderada (inespecífica)	Baixa (inócua)	Alta (também neurológica)
Coerência com literatura	Sim	Sim	Parcial	Limitada	Sim
Evidência experimental	7 dechallenge e 1 rechallenge	6 dechallenge e 1 rechallenge	Nenhum	1 dechallenge	Nenhum
Analogia farmacológica	Sim com outras hidrazidas	Sim	Sim	Parcial	Sim
Casos Graves/Fatais (n)	15	12	7 (1 fatal)	4	2
Classificação Final	Forte evidência	Forte evidência	Fraca – monitoria	Moderada	Moderada

Fonte: Base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância, dados próprios.

Avaliação de Sinal de Segurança para Reacções Adversas Associadas à Isoniazida: Dados de Desproporcionalidade e Evidência Clínica

A tabela apresenta os principais indicadores estatísticos de desproporcionalidade utilizados na detecção de sinais de segurança associados ao uso da isoniazida, com base em dados de farmacovigilância. Para cada reacção adversa (PT – Preferred Term).

Tabela 5. Avaliação de Sinal de Segurança para Reacções Adversas Associadas à Isoniazida: Dados de Desproporcionalidade e Evidência Clínica

Reacção (PT)	Nob. serv. d.	Nexp. ected.	Nreacç. on.	IC025	PRR025	PRR	ROR025	ROR	Ndec. ball.	NRech. all.
Neuropatia periférica	87	9	162	2.9	15	20.2	16.7	22.9	7	1
Cromatúria	39	3	60	2.9	19.1	32.3	20	34.2	1	0
Neuropatia sensitiva periférica	33	3	49	2.9	19.9	35.9	20.6	37.7	0	0
Parestesia	97	11	198	2.8	12.8	16.7	14.4	19.3	6	1
Mialgia	33	8	142	1.5	3.6	5.3	3.7	5.5	0	0

ANARME,IP: Centro Nacional de Farmacovigilância, dados próprios.

CONCLUSÃO

A presente análise permitiu caracterizar de forma abrangente o perfil de segurança da isoniazida no contexto do tratamento da tuberculose em Moçambique, com base em 967 notificações de reacções adversas. Dentre estas, 611 (63,2%) foram elegíveis para avaliação de causalidade segundo os critérios da OMS-UMC, revelando forte associação clínica e estatística com reacções neurológicas, particularmente neuropatia periférica e parestesia (WHO, 2005; Edwards & Aronson, 2000).

A análise estratificada por sexo e faixa etária demonstrou que adultos jovens (18–44 anos) foram os mais afetados pelas principais reacções adversas. Este achado pode estar relacionado ao perfil epidemiológico da tuberculose nessa população (WHO, 2023) e a factores fisiológicos que modulam a resposta aos fármacos, sugerindo uma vulnerabilidade acrescida a reacções neurotóxicas da isoniazida (Dela Cruz et al., 2021). A associação entre reacção adversa e faixa etária foi estatisticamente significativa, destacando a importância da vigilância dirigida.

A aplicação dos métodos de desproporcionalidade (IC025, PRR e ROR) evidenciou sinais de segurança robustos para quatro reacções, com destaque para a neuropatia periférica, que apresentou não apenas forte desproporcionalidade estatística, mas também evidências

clínicas relevantes (casos de dechallenge e rechallenge positivos). Estes achados reforçam a plausibilidade causal segundo os critérios de Bradford Hill (Hill, 1965) e evidenciam um risco real associado à monoterapia ou politerapia com isoniazida (Uppsala Monitoring Centre, 2022).

Reacções como cromatúria e neuropatia sensitiva periférica apresentaram forte sinal estatístico, porém com suporte clínico limitado, o que indica a necessidade de monitoria contínua e colecta de dados adicionais para confirmação da causalidade. A mialgia, embora com número absoluto relevante, foi considerada um sinal de fraca consistência causal, em virtude da ausência de elementos clínicos complementares.

Esses resultados reforçam a importância de estratégias de farmacovigilância activas e contínuas, capazes de identificar precocemente reacções adversas significativas e adaptar as condutas terapêuticas conforme o perfil de risco individual do paciente, especialmente entre os grupos mais expostos (WHO, 2012; Edwards et al., 2016). Reitera-se a necessidade de incluir a avaliação de sinais neurológicos no seguimento clínico de pacientes sob isoniazida, como medida preventiva e de segurança terapêutica.

RECOMENDAÇÕES

1. Reforço da vigilância activa para reacções neurológicas associadas à isoniazida

Dado o forte sinal de segurança estatístico e clínico para neuropatia periférica e parestesia, recomenda-se a intensificação da vigilância activa dessas reacções nos serviços de saúde que manejam pacientes com tuberculose, em especial entre adultos jovens e pacientes em tratamento prolongado (WHO, 2022; UMC, 2021).

2. Implementação de protocolos de rastreio neurológico durante o tratamento

Sugere-se a adoção rotineira de protocolos de rastreio precoce de sintomas neurológicos em pacientes em uso de isoniazida, incluindo instrumentos clínicos padronizados para identificar parestesias, perda sensitiva e sinais motores periféricos.

3. Capacitação contínua de profissionais de saúde em farmacovigilância

É essencial formar e actualizar os profissionais envolvidos no tratamento da tuberculose sobre sinais precoces de reacções adversas e sobre a importância de notificar eventos com dados clínicos completos, visando aumentar a aplicabilidade dos critérios de causalidade da OMS (WHO-UMC, 2018).

4. Monitoria específico de grupos etários de maior risco

Recomenda-se atenção especial à faixa etária de 18 a 44 anos, onde foi observada a maior incidência de reacções neurológicas, possivelmente refletindo tanto maior exposição quanto maior vulnerabilidade (WHO, 2023).

5. Reavaliação do risco-benefício em pacientes com histórico de neuropatia ou uso concomitante de medicamentos neurotóxicos.

Pacientes com factores predisponentes devem ser avaliados de forma mais criteriosa antes da introdução da isoniazida, e acompanhados mais de perto quanto à toxicidade cumulativa.

6. Promoção de pesquisas complementares sobre mialgia e cromatúria

Dado o sinal de segurança fraco ou inconsistente dessas reacções, recomenda-se investigações adicionais para esclarecer o nexo causal com a isoniazida, por meio de estudos prospectivos ou análise de bases maiores de farmacovigilância.

7. Fortalecimento da base nacional de dados de farmacovigilância

A fim de melhorar a robustez da avaliação de causalidade e a identificação precoce de novos sinais de segurança, é fundamental aprimorar os sistemas nacionais de notificação, integrando-os com bases regionais e internacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKINYEMI, O.O. et al. Strengthening pharmacovigilance systems in resource-limited settings: Challenges and opportunities. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 11, p. 1–11, 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098620911998>. Acesso em: 12 jun. 2025.
- ALVAREZ-REQUEJO, A. et al. Under-reporting of adverse drug reactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 54, n. 6, p. 483–488, 1998. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s002280050494>. Acesso em: 13 jun. 2025.
- AVENT, M. L. et al. Neurological and psychiatric effects of isoniazid in the treatment of tuberculosis. *The Medical Journal of Australia*, v. 180, p. 229–232, 2004. Disponível em: <https://www.mja.com.au/journal/2004/180/5>. Acesso em: 14 jun. 2025.
- ATE, A.; EVANS, S. J. W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 18, p. 427–436, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pds.1742>. Acesso em: 15 jun. 2025.
- BATES, M.; MARAIS, B. J.; ZUMLA, A. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases. *European Respiratory Journal*, v. 54, n. 6, p. 1901258, 2019. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/54/6/1901258>. Acesso em: 15 jun. 2025.
- CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. Atlanta, GA: CDC, 2013. Disponível em: AKINYEMI, O.O. et al. Strengthening pharmacovigilance systems in resource-limited settings: Challenges and opportunities. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 11, p. 1–11, 2020. Disponível em: ATE, A.; EVANS, S. J. W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 18, p. 427–436, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pds.1742>. Acesso em: 15 jun. 2025.
- DHEDA, K.; BARRY, C. E.; MAARTENS, G. Tuberculosis. *The Lancet*, v. 387, p. 1211–1226, 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00151-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00151-8/fulltext). Acesso em: 18 jun. 2025
- CIOMS – COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Geneva: CIOMS, 2016. Disponível em: <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- DELA CRUZ, C. S. et al. Adverse effects of anti-tuberculosis drugs. *Respirology*, v. 26, n. 4, p. 368–377, 2021. Disponível em: AKINYEMI, O.O. et al. Strengthening pharmacovigilance systems in resource-limited settings: Challenges and opportunities. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 11, p. 1–11, 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098620911998>. Acesso em: 12 jun. 2025.
- ALVAREZ-REQUEJO, A. et al. Under-reporting of adverse drug reactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 54, n. 6, p. 483–488, 1998. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s002280050494>. Acesso em: 13 jun. 2025.
- EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, v. 356, p. 1255–1259, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9). Acesso em: 18 jun. 2025.
- EDWARDS, I. R. et al. Strengthening pharmacovigilance systems: opportunities, challenges and future directions. *Drug Safety*, v. 39, p. 193–197, 2016. Disponível em: AKINYEMI, O.O. et al. Strengthening pharmacovigilance systems in resource-limited settings: Challenges and opportunities. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 11, p. 1–11, 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098620911998>. Acesso em: 12 jun. 2025.
- GONZALEZ, D. et al. Pharmacogenomics of isoniazid-induced adverse drug reactions. *Pharmacogenomics*, v. 20, n. 2, p. 123–136, 2019. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2018-0144>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- HAUBEN, M.; ARONSON, J. K. Defining ‘signal’ and its subtypes in pharmacovigilance. *Drug Safety*, v. 32, n. 2, p. 99–110, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00002018-200932020-00003>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- HILL, A. B. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 58, p. 295–300, 1965. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1898525/>. Acesso em: 21 jun. 2025.

MITTAL, R. et al. Risk of neuropathy with isoniazid and its association with NAT2 genotype. Indian Journal of Pharmacology, v. 54, n. 1, p. 13–19, 2022. Disponível em: <https://www.ijp-online.com/article.asp?issn=0253-7613;year=2022;volume=54;issue=1;spage=13;epage=19;aulast=Mittal>. Acesso em: 21 jun. 2025.

NDAGIRE, M. et al. Challenges to pharmacovigilance in low- and middle-income countries: A review. Therapeutic Advances in Drug Safety, v. 10, p. 1–15, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2042098619830215>. Acesso em: 22 jun. 2025.

UPPSALA MONITORING CENTRE. Signal Detection and Causality Assessment. UMC Publications, 2018. Disponível em: <https://www.who-umc.org/media/164200/signal-detection-and-causality-assessment.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Safety of Medicines: A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions. Geneva: WHO, 2002, 2005, SINGLA, R. et al. Peripheral neuropathy associated with anti-tuberculosis drugs. Indian Journal of Tuberculosis, v. 66, n. 3, p. 398–405, 2019. Disponível em: DHEDA, K.; BARRY, C. E.; MAARTENS, G. Tuberculosis. The Lancet, v. 387, p. 1211–1226, 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00151-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00151-8/fulltext). Acesso em: 18 jun. 2025.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The Lancet, v. 356, p. 1255–1259, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9). Acesso em: 18 jun. 2025.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The Lancet, v. 356, p. 1255–1259, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9). Acesso em: 18 jun. 2025.

EDWARDS, I. R. et al. Strengthening pharmacovigilance systems: opportunities, challenges and future directions. Drug Safety, v. 39, p. 193–197, 2016. Disponível em: AKINYEMI, O.O. et al. Strengthening pharmacovigilance systems in resource-limited settings: Challenges and opportunities. Therapeutic Advances in Drug Safety, v. 11, p. 1–11, 2020. Disponível em: EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The Lancet, v. 356, p. 1255–1259, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9). Acesso em: 18 jun. 2025.. Acesso em: 12 jun. 2025.

GONZALEZ, D. et al. Pharmacogenomics of isoniazid-induced adverse drug reactions. Pharmacogenomics, v. 20, n. 2, p. 123–136, 2019. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2018-0144>. Acesso em: 20 jun. 2025.

NDAGIRE, M. et al. Challenges to pharmacovigilance in low- and middle-income countries: A review. Therapeutic Advances in Drug Safety, v. 10, p. 1–15, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2042098619830215>. Acesso em: 22 jun. 2025

UPPSALA MONITORING CENTRE. Signal Detection and Causality Assessment. UMC Publications, 2018. Disponível em: <https://www.who-umc.org/media/164200/signal-detection-and-causality-assessment.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2025.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Safety of Medicines: A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions. Geneva: WHO, 2002, 2005, SINGLA, R. et al. Peripheral neuropathy associated with anti-tuberculosis drugs. Indian Journal of Tuberculosis, v. 66, n. 3, p. 398–405, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019570719300592>. Acesso em: 22 jun. 2025.

SULTANA, J.; CUTRONEO, P.; TRIFIRÒ, G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, v. 8, p. 73–77, 2017. Disponível em: <https://www.jpharmacol.com/article.asp?issn=0976-500X;year=2017;volume=8;issue=2;spage=73;epage=77>. Acesso em: 23 jun. 2025.

2012, 2015, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications>. Acesso em: 25 jun. 2025.

ZUMLA, A.; NAHID, P.; COLE, S. Tuberculosis. New England Journal of Medicine, v. 373, p. 2149–2160, 2015. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1406036>. Acesso em: 25 jun. 2025.