

POLINEUROPATIAS DETERMINADAS POR TUBERCULOSTATICOS

ESTUDO DA CONDUÇÃO NERVOSA MOTORA EM 29 PACIENTES

LINEU CESAR WERNECK *

Nas últimas três décadas, devido ao aparecimento de novas drogas, o tratamento da tuberculose recebeu grande impulso. Entre as drogas mais utilizadas estão a estreptomina, a hidrazida do ácido iso-nicotínico e o ácido para-amino-salicílico, que produzem vários efeitos secundários, sendo relatadas reações cutâneas^{5, 11, 14, 26}, pelagra²², hepatites^{11, 17}, discrasias sanguíneas^{11, 17, 26}, distúrbios gastrintestinais¹⁷, disfunções tireóideas¹⁷, astralgias^{11, 26}, anosmia¹³, distúrbios vestibulares e surdez^{13, 16, 17}.

Em relação ao sistema nervoso, aparentemente a isoniazida é a mais tóxica, sendo conhecida a ototoxicidade da estreptomina. Foram atribuídas à hidrazida do ácido iso-nicotínico várias reações neurológicas como neurites periféricas^{2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 25, 26}, psicoses^{3, 11, 16, 17} e encefalopatias tóxicas^{3, 17}. Efeitos similares foram relatados com a gliconiazida⁹, a tubazida^{1, 10, 20}, o etambutol¹⁵, a ethionamida e protionamida^{26, 29}, a phtivazide²¹, a cicloserina^{3, 26}, a tiosemicarbazina^{16, 26} e a pirazinamida²⁶.

Apesar do grande número de relatos sobre neuropatias periféricas induzidas pela hidrazida, não conseguimos encontrar na literatura um estudo sobre a condução nervosa motora ou sensitiva (Current List of Medical Literature 1950 a 1959, Current Index Medicus 1960 a 1974 e Bibliografia Brasileira de Medicina 1969 a 1972). Existem somente três publicações onde são incluídos estudos de estimulação galvânica e farádica, os quais, pelo reduzido número de pacientes e falta de sistematização, deixam muito a desejar^{4, 8, 19}.

No presente estudo, procuramos preencher parcialmente esta lacuna relatando a investigação realizada sobre os efeitos destas medicações sobre a condução nervosa motora.

MATERIAL E METODOS

O estudo foi iniciado com 33 pacientes, admitidos para tratamento de tuberculose pulmonar. Foram retirados do estudo 4 pacientes (um com hepatite e três que pediram alta antes de terminado o estudo). A idade dos pacientes variou entre 16 e 70 anos, com uma média de 36,3 anos, sendo que 23 eram do sexo

Trabalho realizado no Sanatório Médico-Cirúrgico do Portão, Departamento de Clínica Médica (Disciplina de Neurologia) e Serviço de Eletromiografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná: *Auxiliar de Ensino do Departamento de Clínica Médica (Disciplina de Neurologia).

masculino e 10 do feminino. Nenhum paciente apresentava sinais clínicos de polineuropatia, apesar de alguns terem várias patologias associadas (Tabela 1).

Todos os pacientes receberam dieta padrão, com suficientes calorias e verduras, bem como repouso adequado; 27 pacientes foram submetidos ao esquema triplice clássico, constituído de estreptomicina (1,0 gr/dia durante 90 dias), ácido para-amino-salicílico (10,0 gr/dia nos 6 meses) e hidrazida do ácido iso-nicotínico (400 mg/dia durante um ano). Alguns pacientes tiveram sua dose de hidrazida aumentada, bem como outros receberam medicações de reserva, como Trecator, pirazinamida, Terivalidin e Etambutol. Medicações acessórias como Comital L e Diabinese foram utilizadas, respectivamente, no paciente com convulsões e no diabético (Tabela 2). Não foi administrada piridoxina ou outra vitamina, a menos que o paciente apresentasse sinais importantes de neuropatia ou envolvimento neurológico.

Caso	Caso
1 — Etilismo crônico	12 — Diabete
2 — Desnutrição severa	13 — Etilismo crônico
10 — Síndrome convulsivo	17 — Etilismo crônico
11 — Etilismo crônico	29 — Desnutrição

Tabela 1 — Casos com patologias associadas.

A condução nervosa motora foi obtida com eletromiografo e estimulador da Medical Instruments Inc., Los Angeles, modelo H3V3, portátil. A condução nervosa motora foi registrada utilizando eletrodos cutâneos sobre o músculo que se contraía e estímulo elétrico nas regiões proximais e distais dos nervos mediano, ulnar e peroneiro lateral, para obter as latências distais e proximais^{22, 28}. A seguir era realizada a medida da distância entre os estímulos e feito o cálculo correspondente. A temperatura ambiente foi mantida entre 18 e 24 graus centígrados, com extremidades quentes. A fim de evitar possíveis erros devidos à variação fisiológica, sempre foi registrada a média de 2 a 3 aferições em dias próximos.

Nos primeiros quinze dias de medicação foram obtidos valores para média inicial e, a seguir, cada dois meses, foram sendo repetidos os exames. Perdemos o seguimento da maioria dos pacientes após 6 meses.

RESULTADOS

Dos 29 pacientes em estudo, vários apresentaram sintomas neurológicos durante o seguimento (Tabelas 3 e 4). Alguns apresentaram mais de um sintoma, chegando alguns até a quatro. Os casos mais graves foram os dos pacientes números 13 e 17. Fasciculações foram encontradas isoladamente na grande maioria dos doentes. No caso 17 houve interrupção da condução do estímulo elétrico no nervo peroneiro durante 4 meses, sendo o paciente medicado com piridoxina, voltando a condução após este tratamento. Nos casos 2 e 29, com desnutrição severa, houve aumento significativo da velocidade de condução, sem auxílio de vitaminas, e receberam unicamente uma dieta normal.

Os valores e resultados obtidos na condução nervosa motora, encontram-se relacionados nas tabelas 5, 6 e 7.

Nota do autor — Agradecemos ao Dr. Valdomiro Hack, Diretor do Sanatório Médico-Cirúrgico do Portão, a permissão para utilizar os pacientes daquele nosocômio e aos funcionários que nos ajudaram no estudo das conduções nervosas.

Caso	Medicação						
	Inicial	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses	10 meses	12 meses
1	H,P,E	H,P,E	H,P,My	H,P,My	H,P,My	H,My	
2	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P	H	H	
3	H,P,E	H,P,E					
4	H,P,E	H,P,E	H,P				
5	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P	H5	H5	
6	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P			
7	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P,My	H,My		
10	H,P,E,C	H,P,E,C	H,P,C	H,P,C			
11	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P	H		
12	H,P,My,D	H,P,My,D	H,P,My,D	H,P,My,D			
13	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P	H5	H5,B6m	H5,B6
14	Tr,Pi,Te	Tr,Pi,Te	Tr,Pi,Te	Tr,Pi,Te			
15	H,P,E	H,P,E	H,P				
17	H,P,E	H,P,E	H,P,E,B6	H,P,B6			H,P,My,B6
18	H,P,E	H,P,E	H,P	Tr,Pi,Et			
19	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P			
20	H,P,E	H,P,E	H,P				
21	H5,P	H5,P	H5,P	H5,P	H5	H5	H5
22	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P	H5,P		
23	H,P,E	H,P,E	H,P	H5,P			
24	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P			
26	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P			
27	H,P,E	H,P,E	H,P				
28	H,P,E	H,P,E	H,P	H,P			
29	H,P,E	H,P,E	H,P				
30	H,P,E	H,P,E	H,P				
31	H,P,E	H,P,E	H,P				
32	H,P,E	H,P,E	H,P				
33	H,P,E	H,P,E					

Tabela 2 — Esquema de medicações durante 12 meses: H = hidrazida (400 mg/dia); P = ácido para-amino-salicílico (10,0 g/dia); E = estreptomicina (10 g/dia); My = Myambutol (1.200 mg/dia); H5 = hidrazida (500 mg/dia); C = Comital L (1 comp./dia); D = Diabinese (1 comp./dia); Tr = Trecator (750 mg/dia); Pi = Pirazinamida (3.000 mg/dia); Te = Terivalidín (750 mg/dia); Et = Etambutol (500 mg/dia); B6 = Piridoxina (400 mg/dia).

Caso	Inicial	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses	10 meses	12 meses
1		F	F	FB			X
2						X	
3			X				
4				X			
5							X
6		F			X		
7		FP	F	F	F	X	
10					X		
11		D	F			X	
12		DFB	D	D	X		
13			FBPM	FBPM	FMS	BMPS	BMPD
14		FBP	F	FMi	X		
16			H	X			
17		MDP	MDP	M	X		
18				FPM	X		
19		PM		X			
20				X			
21		F	FB				M
22		F	F			X	
23			F		X		
24					X		
26			FB		X		
27				X			
28			F	F	X		
29			F	X			
30				X			
31				X			
32			F				
33			X				

Tabela 3 — Sintomas apresentados no decurso do tratamento: F = Fasciculações; B = Queimação nos pés (Burning feet); P = Parestesias; D = Déficit sensitivo; M = Déficit força muscular; S = Soluços; Mi = Mialgias; H = Hipoacusia; X = Falta de seguimento a partir daquela data.

Fasciculações	15 (51,7%)	Déficit sensitivo (dor e tacto)	4 (13,7%)
Queimação nos pés	6 (20,6%)	Hipoacusia	1 (3,4%)
Parestesias	6 (20,6%)	Soluços	1 (3,4%)
Déficit de força muscular	5 (17,2%)	Mialgias	1 (3,4%)

Tabela 4 — Percentagem de sintomas em 29 pacientes.

Nervo mediano — No cômputo geral, a média inicial foi de 60,6 metros/segundo (m/s) e terminando com 52,7 m/s. Na análise estatística que foi possível realizar somente até o sexto mês p foi maior que 0,05, sendo, portanto, não significativa.

Nervo ulnar — Iniciou com 64,3 m/s, terminando com uma média de 55,1 m/s. A análise estatística até o sexto mês mostrou p menor que 0,01, demonstrando redução estatisticamente significativa da velocidade.

Nervo peroneiro — Nas aferições iniciais a média era de 48,6 m/s, terminando o estudo com 41,7 m/s. A análise estatística até o sexto mês revelou p maior que 0,05, portanto não significativa.

Caso	Inicial	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses	10 meses	12 meses
1	56,0	56,5	55,5	52,8	54,5	56,5	
2	54,2	66,4	69,7	64,5	58,5		
3	58,9	62,3					
4	61,2	58,3	65,8				
5	61,1	66,4	66,1	61,7	57,8	68,0	
6	68,1	68,7	63,8	65,6			
7	77,9	70,4	65,5	62,7	66,5		
10	60,6	59,4	65,6	66,0			
11	53,3	54,7	56,4	58,8	54,6		
12	48,7	48,2	53,6	51,1			
13	54,9	55,7	57,2	57,5	55,2	51,8	49,7
14	65,7	59,5	63,7	62,6			
16	60,8	57,8	61,4				
17	46,9	50,5	48,4	45,2			49,5
18	56,5	59,9	57,7	53,3			
19	64,0	60,1	58,1				
20	65,2	66,0	69,5				
21	70,3	65,9	65,6	66,1	69,2	71,0	59,0
22	58,0	62,7	59,1	61,0	54,0		
23	63,8	61,8	59,7	61,7			
24	68,1	61,8	65,2	61,5			
26	64,8	67,3	65,7	59,8			
27	67,1	53,0	63,0				
28	61,6	62,2	61,5	62,5			
29	51,7	62,9	60,3				
30	64,7	66,6	61,7				
31	59,1	57,6	59,2				
32	61,6	52,6	60,0				
33	54,6	53,6					
Médias	60,6	60,6	61,4	59,3	59,5	61,8	52,7

Tabela 5 — Condução nervosa motora no nervo mediano (metros/segundo). Cada valor corresponde a 2-3 determinações em dias diferentes.

COMENTARIOS

Com o método empregado não conseguimos obter correlação dos sintomas apresentados e a tradução elétrica da neuropatia, apesar de existirem sintomas motores e fasciculações em alguns pacientes.

Acreditamos que a razão está no método empregado, pois as neuropatias em estudo são predominantemente sensitivas^{3, 8, 14, 18, 26} e o método utilizado foi a avaliação da condução nervosa motora. No entanto, existe um relato de envolvimento puramente motor do nervo periférico ocasionado pela hidrazida¹⁹. Por dificuldades técnicas não conseguimos efetuar o registro da velocidade sensitiva.

Nota do autor — Agradecemos ao Prof. Iglénir Cavalli, do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná, o auxílio na análise estatística do material.

Caso	Inicial	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses	10 meses	12 meses
1	53,9	57,1	57,3	52,2	59,0	54,5	
2	56,4	69,6	70,1	64,7	65,0		
3	69,5	74,9					
4	66,4	62,8	67,9				
5	61,5	69,3	70,1	64,1	63,7	76,2	
6	60,2	67,6	66,2	61,5			
7	72,4	69,7	70,3	69,5	72,5		
10	71,5	68,3	67,8	63,0			
11	57,1	60,7	63,8	61,7	57,5		
12	50,6	50,0	48,8	50,0			
13	58,0	58,7	62,2	56,5	57,5	51,8	57,6
14	68,6	67,6	71,0	65,8			
16	75,2	65,1	66,6				
17	53,0	56,6	53,1	52,6			51,7
18	67,4	63,6	63,6	58,2			
19	71,6	61,3	64,6				
20	71,6	68,9	73,0				
21	64,4	68,3	66,6	65,7	66,7	64,5	56,0
22	56,4	61,6	60,5	55,0	47,0		
23	69,2	66,9	61,8	65,5			
24	78,0	63,8	71,2	59,5			
26	64,3	69,3	68,1	63,5			
27	66,6	68,0	61,4				
28	65,5	64,7	58,1	61,0			
29	60,5	58,3	65,6				
30	69,8	73,0	67,5				
31	63,8	64,1	64,4				
32	62,2	50,4	55,2				
33	59,5	56,4					
Médias	64,3	64,4	64,3	60,4	61,3	61,7	55,1

Tabela 6 — Condução nervosa no nervo ulnar (metros/segundo). Cada valor corresponde a 2-3 determinações em dias diferentes.

A ocorrência de neuropatia em pacientes alcoolatras submetidos a terapêuticas tuberculostáticas é mais elevada que na população normal^{7, 8, 17, 26, 27}. A alta incidência de neuropatia nesta série de pacientes foi ocasionada pela pequena amostragem e relativa elevação do número de alcoolatras.

A época em que surge a neuropatia após o início do emprego da hidrazida varia segundo os autores, sendo observado após 3 semanas¹⁸, após 8 semanas⁴ e após 6 meses¹¹.

A neuropatia induzida pela hidrazida é proporcional à dose, sendo que a literatura a registra em 0,3% dos pacientes que recebem de 2 a 5 mg/kg/dia¹⁷; entre 1 a 2% dos que recebem de 3 a 7 mg/kg/dia⁴; entre 6¹⁴ a 10%¹⁸ nos que recebem 10 mg/kg/dia; acima de 16 mg/kg/dia é relatado um índice de 40%⁴.

A patogenia da neuropatia não é bem conhecida, mas vários trabalhos evidenciam a interferência da hidrazida no metabolismo da piridoxina^{4, 14, 16},

Caso	Inicial	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses	10 meses	12 meses
1	38,6	42,4	38,8	44,5	46,5	42,9	
2	47,4	52,6	58,4	60,6	59,5		
3	45,8	50,8					
4	55,6	51,8	58,1				
5	52,1	54,0	58,2	53,2	51,0	53,5	
6	51,8	53,6	55,6	55,4			
7	48,9	57,8	58,0	58,5	56,2		
10	47,7	49,8	53,0	51,5			
11	42,1	46,0	50,4	44,5	44,0		
12	39,4	36,8	40,9	38,2			
13	43,8	46,5	43,8	46,0	48,0	42,5	41,7
14	55,2	57,3	56,4	54,1			
16	45,5	47,0	48,9				
17	32,5	0,0	0,0	37,9			36,5
18	49,4	48,1	49,7	51,6			
19	53,0	46,1	45,6				
20	54,7	56,3	54,0				
21	51,7	53,8	51,0	48,2	49,0	50,0	47,0
22	52,5	51,8	51,5	57,0	50,5		
23	51,8	50,9	50,1	52,3			
24	49,4	52,7	56,8	52,5			
26	51,0	57,5	55,3	60,5			
27	56,4	50,0	55,7				
28	50,6	52,7	50,3	54,2			
29	47,9	47,7	44,3				
30	48,8	48,0	50,0				
31	51,0	51,2	51,8				
32	50,8	53,2	46,6				
33	44,7	46,0					
Médias	48,6	48,7	49,3	51,1	50,7	47,2	41,7

Tabela 7 — Condução nervosa motora no nervo peroneiro (metros/segundo). Cada valor corresponde a 2-3 determinações em dias diferentes.

^{17, 23}. Um único autor tenta atribuí-la a substâncias tóxicas produzidas pelo bacilo da tuberculose ²⁴. Alguns autores referem lesão no neurônio periférico ¹⁴, reações inflamatórias com atrofia de fibras nervosas ¹⁶ e desmielinização do nervo ²⁶.

Acreditamos que estudos neste assunto devem ser complementados com biópsias de nervos e estudo da condução nervosa sensitiva.

RESUMO

É relatado o estudo eletrográfico realizado durante tratamento com hidrazida, em 29 pacientes, cujas idades variaram entre 16 e 70 anos, abrangendo um período de 12 meses. Foi verificada a condução nervosa motora nos nervos mediano, ulnar e peroneiro lateral.

A análise estatística não forneceu dados significantes no período de 6 meses, nos nervos mediano e peroneiro lateral, com $p > 0,05$, embora tenha ocorrido diminuição da velocidade de condução nervosa motora no período de 12 meses. Este último fato também ocorreu com o nervo ulnar, sendo que $p < 0,01$, portanto significativa, mas de difícil valorização. Não foi possível correlacionar os achados clínicos e os valores obtidos na determinação da condução nervosa motora. O autor acredita que a determinação da condução nervosa motora não é útil para detectar precocemente neuropatias nos pacientes em tratamento com hidrazida.

SUMMARY

Polineuropathy and tuberculosis chemotherapy: a motor nerve conduction velocity study in 29 patients

The electroneurographic study in 29 patients, during treatment with isoniazid for pulmonary tuberculosis in a 12 months period is reported. The patients age were between 16 and 70 years. During the study period motor nerve conduction velocity was done every two months in the median, ulnar and peroneal nerves.

The statistical analysis in a 6 months period, revealed $p > 0.05$ (non-significant) at the median and peroneal nerves, in spite of the lowering of the motor nerve conduction in a 12 months period. The same findings were observed with the ulnar nerve, but $p < 0.01$ (significant). It was impossible to establish a correlation between the motor nerve conduction velocities and the clinical findings observed in the patients. This paper, in the author's opinion, shows that the nerve motor conduction technique is worthless in the follow up of isoniazid treated patients.

REFERENCIAS

1. ADAMOVICH, V. N. — Untoward reactions in combined antibacterial therapy of tuberculosis of the lung. *Klin. Med. (Moskva)* 38:24, 1960.
2. ANDO, K. — Neuropathies due to antituberculosis drugs. *Saishin Igaku (Osaka)* 25:901, 1970.
3. BÉHAGUE, M. P. & LEVRAUD, A. — Répercussion sur le système nerveux des médications utilisées dans la lutte contre la tuberculose. *Rev. Neurol. (Paris)* 100:775, 1959.
4. BENHAMOU, E. & TIMSIT, M. — Les polynévrites de l'isoniazide. *Prèsse Méd.* 64:199, 1956.
5. BERESTON, E. S. — Reactions to antituberculous drugs. *J. Invest. Derm.* 33:427, 1959.
6. BOUDOURESQUES, J. — Les polynévrites médicamenteuses. *Rev. Prat. (Paris)* 8:839, 1958.
7. BOUDOURESQUES, J.; MASSAD, N. & MASSAD, L. — Polynévrites par isoniazide. *Marseille Med.* 92:649, 1955.
8. BOUDOURESQUES, J.; NAVARRANE, P. & ROGER, J. — Polynévrites au cours de traitements par I.N.H. *Rev. Neurol. (Paris)* 93:591, 1955.
9. CHADOURNE, P.; BUGÉ, A.; DUCHET-SUCHAUX, L.; IOANNOU, J. & PINELLI, A. — Polynévrite a prédominance sensitive attribuable a la glyconiazide. *Rev. Tuberc. (Paris)* 18:1209, 1954.

10. FAINBERG, M. G. — Clinical course and treatment of tubazide induced polyneuritis. *Vrach. Delo (Kiev)* 8:147, 1968.
11. FEIN, B. T. — Allergic and toxic reaction of prolonged chemotherapy for tuberculosis. *Dis. Chest.* 36:286, 1959.
12. GOODGOLD, J. & EBERSTEIN, A. — *Electrodiagnosis of Neuromuscular Diseases.* Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1972.
13. GRANDE, F. & VACCARO, L. — Le lesioni tossiche del I e dell'VIII paio del nervi cranici in corso di terapia chemiantibiotica antitubercolare. *Arch. Tisiol.* 21:109, 1966.
14. HANSLIK, L. — Nebenwirkungen und Gefahren der tuberkulostatischen Therapie. *Med. Welt (Stuttgart)* 20:1093, 1960.
15. HARADA, I. — Two cases of neuritis retrobulbaris due to orally administered ethambutol. *Folia Ophthal. Jap.* 14:278, 1963.
16. IRSKENS, K. J. — Neurologische und psychotische Komplikationen bei tuberkulostatischer Behandlung. *Nervanarzt* 35:415, 1964.
17. KALINOWSKI, S. Z.; LLOYD, T. W. & MOYES, E. N. — Complications in the chemotherapy of tuberculosis A review with analysis of the experience in 3148 patients. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 83:359, 1961.
18. KLINGHARDT, G. W.; RADENBACH, K. L. & MROWKA, S. — Neurologische Komplikationen bei der Tuberkulosebehandlung mit Isonikotinsäurehydrazid. *Wien Med. Wschr.* 15:301, 1954.
19. KLUGBAN, H. B. & GRUSIN, H. — Motor neuropathy appearing during the course of treated tuberculous meningitis. *S. Africa Med. J.* 30:477, 1956.
20. KUNOVSKY, B. V. & KATZ, N. I. — Pronounced tubazid induced polyneuritis in a patient with pulmonary tuberculosis. *Vrach. Delo (Kiev)* 8:107, 1968.
21. MAGALIF, N. I. & UPNER, T. K. — Polynevrites chez des tuberculeux dues a l'ingestion therapeutique du phtivazide. *Probl. Tuberk. (Moskva)* 40:45, 1962.
22. McCONNEL, R. B. & CHEETHAM, H. D. — Acute pellagra during isoniazid therapy. *Lancet* 2:959, 1952.
23. MANDTL, W. — Pyridoxine and the isoniazide-induced neuropathy. *Dis. Chest.* 36:293, 1959.
24. MASCHERPA, P. — Ueber weniger bekannte Seiten antituberkulösesr Chemotherapeutika. *Wien Klin. Wschr.* 71:826, 1959.
25. NICK, M. J. — Phenomène de perseveration des sensations douloureses et theramiques dans une polynévrite toxique due a l'isoniazide. *Rev. Neurol. (Paris)* 93:749, 1955.
26. RADENBACH, K. L. & HEINRICH, F. — Nebenwirkungen und Gefahren tuberkulostatischer Behandlung. *Hippokrates* 32:267, 1961.
27. SCHWOB, R. A. & PHILBERT, M. — Trois cas d'association de polynévrite alcoolique et de tuberculose pulmonaire. Action favorable sur la polynévrite du traitement par l'isoniazide. *Rev. Neurol. (Paris)* 94:651, 1956.
28. SMORTO, M. P. & BASMAJIAN, J. V. — *Clinical Electroneurography.* Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1972.
29. TALA, E. & TEVOLA, K. — Side effects and toxicity of ethionamide and prothionamide. *Anna. Clin. Res.* 1:32, 1969.

Disciplina de Neurologia, Departamento de Clinica Médica — Hospital de Clínicas — Rua General Carneiro s/n — 80000 Curitiba, PR — Brasil.