

ERUPÇÕES CUTÂNEAS GRAVES CAUSADAS PELA TIOACETAZONA NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE, ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL

Equipe de Dermatologia Sanitária,¹ e Equipe de Tuberculose,² Unidade de Controle Epidemiológico,³ Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil

As farmacodermias, reações adversas às drogas, nem sempre bem reconhecidas, podem surgir na vigência de tratamento com agente terapêutico perfeitamente dosado e indicado. Essas erupções cutâneas podem ser acompanhadas de manifestações sistêmicas de intensidade variável podendo até ser fatais.

Introdução

Entre as dermatoses mais comuns de nossa época encontram-se as farmacodermias. Manifestações indesejáveis, de mecanismo nem sempre bem conhecido, essas reações adversas às drogas podem surgir na vigência de tratamento com determinado agente terapêutico, mesmo tendo este sido usado nas mais perfeitas indicações e dosagens. Na maioria das vezes, fugazes e

pouco importantes e geralmente apresentando-se como um quadro isolado, essas erupções cutâneas, entretanto, podem ser acompanhadas de manifestações sistêmicas de intensidade variável, ocasionalmente graves e até fatais. Os fármacos responsáveis pelo episódio podem penetrar no organismo pelas mais diversas vias; podem ser ingeridos, inalados, injetados, inoculados ou, ainda, a absorção pode ocorrer através da pele, mucosas, leite materno ou por via transplacentária (3).

A identificação da droga responsável muitas vezes é difícil, pois se algumas delas provocam habitualmente o mesmo tipo de reação, facilmente reconhecível, outras são extremamente polimorfas em suas manifestações.

A iatrogenia atinge hoje de 1 a 5% dos pacientes internados em hospitais gerais (2). A freqüência das doenças iatrogênicas e, entre essas, a das farmacodermias, torna-se alarmante e, segundo alguns autores, quase todas as pessoas no mundo atual, já tiveram, em uma ocasião ou

¹ Jair Ferreira, Supervisor da Equipe de Dermatologia Sanitária; César Duílio Varejão Bernardi, Dirigente da Equipe de Dermatologia Sanitária; Antonio Carlos Gerbase, Supervisor dos Programas de Doenças Venéreas; Roberto Lopes Gervini, Diretor da Unidade de Internamento; Mathias Kronfeld, Médico Internista; Isabel Cristina Palma Kuhl, Paulo Neves Figueiredo, Nei Afonso Chassot, Julio Cesar Empinotti e Edna Maria Paganella Marques, Médicos Residentes; Tania Cestari Ponzio, Humberto Antonio Salomon Ponzio e Antonio Carlos Bastos Gomes, Médicos Dermatologistas; Gisela de Souza del Pino, Patologista; Zeila Gleci da Silveira Froes, Enfermeira; e Luiz Fernando Bopp Müller, Médico-Chefe do Ambulatório.

² Werner Paul Ott, Dirigente do Núcleo de Tuberculose; Marlow Kwitko, Supervisor; e Leo Romor Vargas, Diretor do Hospital Partenon.

³ Clóvis Heitor Tigre, Dirigente da Unidade de Controle Epidemiológico.

outra, manifestações de intolerância medicamentosa. O uso de um número crescente de drogas, muitas delas ainda não totalmente conhecidas em sua capacidade de provocar parefeitos, a combinação em um mesmo paciente de vários fármacos, tratamentos por tempo prolongado, todos esses fatores contribuem para que as farmacodermias tornem-se doenças cada vez mais comuns (1).

Entre as erupções cutâneas mais graves, destacam-se as síndromes de Steven Johnson e de Lyell, que pela extensão do acometimento muco-cutâneo e pela gravidade do envolvimento visceral, evoluem com alta frequência para o êxito letal. A perda de substância provocada pelas lesões bolhosas e/ou necrólise epidérmica produz um quadro semelhante ao dos grandes queimados.

Essas duas síndromes, de etiologia muito variável, por vezes não identificável são, na maioria dos casos, desencadeadas por fármacos tais como: pirazolona e derivados, sulfas, barbitúricos, fenil-hidantoína e correlatos, fenolftaleína, penicilina. Também têm sido relatados casos provocados por benzotiazídicos, codeína, fenacetina, fenilcarbazina, propranolol, tetraciclina, nitrofurantoína, alopurinol e tioacetazona (8).

Esta última droga vem sendo usada nos últimos anos, em larga escala, no tratamento da tuberculose. O 8º comitê de "experts" em tuberculose da OMS (1964) recomendou a tioacetazona como droga barata e eficaz para o tratamento standard dos casos novos de tuberculose, ressaltando, porém, a necessidade de um estudo mais aprofundado sobre sua toxicidade em uma amostra representativa de casos. O 9º comitê de "experts" (1974) reafirmou as vantagens de eficácia e baixo custo da tioacetazona e acrescentou que a referida droga apresenta grau aceitável de toxicidade em numerosas coletividades. Não obstante, parefeitos graves foram referidos em observações feitas no Recife, Brasil (7), Marrocos (4) e Ilha de Trinidad (6). Estes

dois últimos estudos tiveram como consequência a não introdução da droga em Marrocos e Trinidad e Tobago.

Metodologia

O Rio Grande do Sul, estado mais meridional do Brasil, tem uma superfície de cerca de 282.000 km² e uma população de aproximadamente 8.000.000 de habitantes. A incidência de tuberculose, que nos últimos anos vem mostrando tendência decrescente, foi de 94,6/100.000 hab em 1976 e de 78,3/100.000 hab em 1977, havendo-se registrado 7.223 e 6.110 casos respectivamente (5). O programa de controle na área está totalmente sob a responsabilidade do Núcleo de Tuberculose da Secretaria da Saúde do Estado.

Em 1º de junho de 1975 novo esquema terapêutico para a tuberculose foi adotado no Rio Grande do Sul, utilizando a tioacetazona, 150 mg/dia e hidrazida 400 mg/dia durante doze meses associadas, no primeiro mês de tratamento, à estreptomina 1g/dia, I.M. Esse esquema (STH) passou a ser usado tanto em regime ambulatorial como no hospitalar em substituição ao esquema anterior (hidrazida + estreptomina + PAS).

Tendo em vista as referências anteriores sobre efeitos tóxicos da tioacetazona, especialmente eritrodermia (2) e síndrome de Steven-Johnson (2, 8), decidiu-se fazer um estudo prospectivo objetivando avaliar a incidência desses efeitos. Para tanto estabeleceu-se que seriam acompanhados os casos sob tratamento hospitalar, aproveitando-se a facilidade decorrente da existência de unidade especializada em dermatologia anexa ao Hospital Sanatório Partenon (HSP-Hospital de Tisiologia). Os casos incluídos no estudo foram assim selecionados:

1) Casos que baixaram ao hospital, iniciando o STH após o internamento;

TABELA 1—Casos tratados pelo STH no Hospital Sanatório Partenon de Porto Alegre entre 1º/6/1975 e 31/8/1977, por sexo e por grupo etário.

Grupo etário	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
0-9	—	—	—
10-19	91	85	176
20-29	243	210	453
30-39	283	126	409
40-49	288	81	369
50-59	200	50	250
60-69	118	41	159
70 e +	48	26	74
Total	1.271	619	1.890

2) Casos que iniciaram o STH em ambulatório e que posteriormente baixaram ao hospital, mas que por ocasião da baixa não apresentavam erupção cutânea ou outros sinais de reação tóxica medicamentosa.

Resultados observados

O estudo foi considerado como concluído em 31 de agosto de 1977, tendo sido observados 1.890 casos, distribuídos por sexo e grupo etário conforme consta na Tabela 1.

O número total de casos baixados ao HSP, em tratamento com STH, no período de 1º/6/1975 a 31/8/1977, foi de 1.926, dos quais 36 não foram incluídos neste estudo porque baixaram ao hospital por terem apresentado durante o tratamento ambulatorial intolerância medicamentosa grave.

Desses 36 pacientes, 34 foram internados com erupções cutâneas e os outros dois com sinais de hepatite. Esses casos não foram considerados em nossos cálculos de incidência por fazerem parte, na realidade, da população em tratamento ambulatorial. Foram, no entanto, catalogados e considerados nas projeções realizadas para toda a população tratada com STH no estado, como se verá adiante.

Nos 1.890 pacientes observados foram constatados 71 casos de erupção cutânea medicamentosa, sendo que 48 ocorreram em indivíduos do sexo masculino (coeficiente de 37,8/1.000) e 23 em indivíduos do sexo feminino (coeficiente de 37,2/1.000), o que significa uma incidência praticamente igual nos dois sexos. Quanto à faixa etária, os dados parecem indicar incidência mais alta nos grupos mais idosos, embora os coeficientes tenham sido altos em todos os grupos (Tabela 2).

As 71 erupções medicamentosas observadas ocorreram entre o 2º e o 92º dia após iniciado o tratamento. Em média, a erupção surgiu 27,3 dias depois de iniciada a medicação; e 52 casos (73,2%) ocorreram nos primeiros 30 dias de tratamento.

Os casos de erupção cutânea ocorridos no HSP, de acordo com as síndromes em que foram catalogados (Tabela 3), podem ser classificados em brandos (prurido isolado, erupção aneiforme, eritema morbiliforme e, por suposição, os não especificados), moderados (erupção máculo-eritematosa extensa, urticária e púrpura) e graves (eritrodermia, eritema polimorfo, síndrome de Steven-Johnson e síndrome de Lyell). Segundo essa classificação, os 71 casos estão assim distribuídos:

Brandos:	34
Moderados:	19
Graves:	18
Total:	71

As taxas de incidência e mortalidade foram, portanto, as seguintes:

Erupções cutâneas (total):	71/1.890 = 37,6/1.000
Erupções brandas:	34/1.890 = 18,0/1.000
Erupções moderadas:	19/1.890 = 10,1/1.000
Erupções graves:	18/1.890 = 9,5/1.000
Mortalidade (excluídos os óbitos de causa duvidosa):	5/1.890 = 2,6/1.000

TABELA 2—Incidência absoluta e relativa de erupções medicamentosas em casos tratados pelo STH no HSP no período de 1º/6/1975 a 31/8/1977, por sexo e por grupo etário.

Grupo etário ^a	Sexo					
	Masculino		Feminino		Total	
	Casos	Coef/1.000	Casos	Coef/1.000	Casos	Coef/1.000
10-19	2	22,0	2	23,5	4	22,7
20-29	4	16,5	4	19,0	8	17,7
30-39	9	31,8	5	35,6	14	34,2
40-49	12	41,7	5	61,7	17	46,1
50-59	8	40,0	3	60,0	11	44,0
60-69	11	93,2	1	24,4	12	75,5
70 e +	2	41,7	3	115,4	5	67,6
Total	48	37,8	23	37,2	71	37,6

^a O grupo de 0 a 9 anos não estava representado na população observada, ao passo que havia apenas 19 indivíduos menores de 15 anos (6 do sexo masculino e 13 do sexo feminino). Entre esses não ocorreram casos de erupção medicamentosa.

TABELA 3—Distribuição por síndrome dos casos de erupção cutânea medicamentosa observados em pacientes tratados com STH no período de 1º/6/1975 a 31/8/1977 e óbitos ocorridos.

Síndrome	Casos	Óbitos
Não especificada ^a	17	1 ^b
Prurido isolado	3	—
Erupção acneiforme	2 ^c	—
Eritema mobiliforme	12	1 ^b
Erupção máculo-eritematosa extensa	8	1
Urticária	6	—
Púrpura	5	1 ^b
Eritrodermia	6	1
Eritema polimorfo	2	—
Steven-Johnson	7	1
Lyell	3	3
Total	71	9(4 ^b + 5)

^a Casos que, por diversos motivos, somente foram vistos por dermatologistas quando se encontravam em fase de regressão, apresentando apenas lesões residuais. De um modo geral, correspondem a casos brandos.

^b Óbitos que deixam dúvida sobre a sua real causa, pois, além de terem ocorrido em casos de erupção branda ou moderada, os pacientes apresentavam outras complicações graves anteriores à erupção (cardiopatia grave ou insuficiência cardíaca severa). Por essa razão, não foram incluídos nos cálculos de mortalidade.

^c Provavelmente causados pela hidrazida.

Essa taxa de mortalidade é praticamente idêntica à observada no conjunto de estudos conduzidos sobre STH em outras áreas (Tabela 4). Nessas áreas o total de casos tratados com STH ascendeu a 2.965, tendo ocorrido 7 óbitos com uma mortalidade de 2,4/1000.

Projeção dos resultados observados para todo o estado do Rio Grande do Sul

O número de doentes de tuberculose tratados pelo esquema, com STH, no Rio Grande do Sul, no período de 1º/6/75 a 31/8/77, foi de 12.434. Admitindo-se serem exatas as taxas de incidência e mortalidade calculadas a partir dos 71 casos observados nos 1.890 pacientes acompanhados no Hospital Partenon, o número de casos e óbitos previstos para todo o estado estaria assim distribuído:

$$\begin{aligned} \text{Erupções brandas:} & \quad \frac{18,0}{1000} \times 12.434 \approx 224 \\ \text{Erupções moderadas:} & \quad \frac{10,1}{1000} \times 12.434 \approx 126 \end{aligned}$$

TABELA 4—Toxicidade total e cutânea à tioacetazona e número de óbitos observados em áreas onde foram conduzidos estudos sobre o fármaco.

País	No. de casos observados	Toxicidade		No. de óbitos	Referência
		Total (%)	Cutânea (%)		
África Oriental (1º estudo)	425	1,1	0,7	1	<i>Tubercle</i> 47:1, 1966
África Oriental (2º estudo)	360	5,0	1,6	—	<i>Tubercle</i> 47:315, 1966
Índia (Bangalore)	127	18,1	11,0	—	<i>Ind J Tuberc</i> 14:41, 1966
Índia (Madras)	75	12,0	7,0	—	<i>Bull WHO</i> 34:483, 1966
Mali	57	28,5	12,2	—	<i>Bull IUAT</i> 49(2):149, 1974
Marrocos	81	?	4,3	2	<i>Bull WHO</i> 39:731, 1968
Rodésia	69	10,1	9,0	1	<i>Tubercle</i> 49:48, 1968
Singapura	72	72,0	42,0	—	<i>Tubercle</i> 52:88, 1971
Bolívia	1.214	12,0	1,8	—	<i>Prensa Médica La Paz</i> , 21:80, 1969
Bolívia	62	4,5	3,3	—	<i>Atas III Simpósio Internacional Quimioterápico Tuberc.</i> , Bogotá, 1972, pág. 9
Brasil (Rec)	95	66,3	36,8	3	<i>Rev Div Nac Tuberc</i> (Brasil) 17:294, 1973
Chile	101	18,7	9,4	—	Busel I. <i>et al.</i> (Documento datilografado), 1975
Paraguai	30	6,6	3,3	—	<i>Atas XVIII Congresso Panamericano Tuberc. y Enf. Ap. Resp.</i> , Asunción, 1971, pág. 581
Peru	102	22,0	9,8	—	<i>Atas IX Congresso Nac. Tuberc. y Enf. Ap. Resp.</i> , Chiclayo, Peru, 1970, pág. 63
Trinidad	85	61,2	42,4	—	<i>Bull WHO</i> 47:211-27, 1972
Total	2.965			7	

Erupções graves: $\frac{9,5}{1000} \times 12.434 \cong 118$
 Total de erupções: $\frac{37,6}{1000} \times 12.434 \cong 468$
 Óbitos: $\frac{2,6}{1000} \times 12.434 \cong 32$

Através de um estudo retrospectivo feito junto às unidades sanitárias de todo o estado e aos supervisores regionais do programa de tuberculose, obteve-se a informação da ocorrência de 128 casos de erupção medicamentosa em pacientes sob tratamento

ambulatorial. Nestes se incluem os já mencionados 34 casos encaminhados ao Hospital Sanatório Partenon.

De acordo com a síndrome em que foram catalogados (Tabela 5) esses 128 casos, segundo a gravidade, podem ser classificados em:

Brandos:	37
Moderados:	17
Graves:	74
Total:	128

TABELA 5—Distribuição por síndrome dos casos notificados de erupção cutânea medicamentosa observados em pacientes tratados ambulatorialmente com STH no Estado do Rio Grande do Sul no período de 1º/6/1975 a 31/8/1977, e óbitos conhecidos..

Síndrome	Casos ambulatoriais encaminhados ao HSP	Casos ambulatoriais somente notificados	Total de casos ambulatoriais	Óbitos conhecidos ^a
Não especificada	5	1	6	—
Prurido isolado	—	19	19	—
Erupção acneiforme	—	1	1	—
Eritema mobiliforme	4	9	13	1
Erupção máculo-eritematosa extensa	2	—	2	—
Urticária	—	8	8	—
Púrpura	—	5	5	—
Eritrodermia	7	30	37	—
Eritema polimorfo	1	9	10	—
Síndrome de Steven-Johnson	11	7	18	3 ^b
Síndrome de Lyell	4	5	9	2 ^b
Total	34	94	128	7

^a Dados incompletos: Não se possui informação segura sobre a evolução de casos graves notificados.

^b Óbitos ocorridos no HSP.

O número de óbitos verificados entre esses 128 casos notificados foi de sete, dos quais cinco observados entre os 34 pacientes encaminhados ao Sanatório Partenon.

Deve-se ressaltar que as informações sobre o número de óbitos dos casos ambulatoriais são também incompletas, dado que não foi possível fazer o acompanhamento da maior parte dos casos notificados.

Como as notificações dos casos de ambulatório são incompletas (muitas unidades sanitárias nada informaram sobre a ocorrência de erupções medicamentosas), é compreensível a desproporção entre os casos graves e os brandos e moderados, uma vez que os graves chamam mais a atenção que os brandos e são por isso mais facilmente observados e notificados. Dessa forma, o dado que deve-se aproximar mais da realidade é o que corresponde ao número de erupções graves notificadas. Acrescentando aos 74 casos graves verificados

em ambulatório, os 18 ocorridos em doentes internados no Hospital Sanatório Partenon, obtemos um total de 92 em todo o estado, ou seja, 26 a menos que os 118 previstos. Essa diferença é justificável não só por serem os dados de ambulatório incompletos, mas também por haver um percentual de abandono de 8%, o que corresponde a cerca de 1.000 doentes sobre os quais não se dispõe de qualquer informação, sendo lícito, inclusive, supor que em alguns casos a causa do abandono de tratamento tenha sido erupção medicamentosa grave.

Em face do acima exposto, conclui-se ser bem provável que os coeficientes calculados com base nos casos ocorridos no Hospital Sanatório Partenon estejam bastante próximos da realidade, classificando o esquema com STH como de toxicidade de grau inaceitável para uso em rotina no tratamento da tuberculose. Tendo em vista a larga experiência anterior na área com a

TABELA 6—Manifestações adversas graves ao STH observadas no Hospital Sanatório Partenon, por síndrome e por origem do paciente, no período de 1º/6/1975 a 31/8/1977, e óbitos registrados.

Síndrome	Origem do paciente			Óbitos registrados
	Casos ocorridos em pacientes internados	Casos ocorridos durante o tratamento ambulatorial e internados posteriormente	Total	
Eritrodermia	6	7	13	1
Eritema polimorfo	2	1	3	—
Steven-Johnson	7	11	18	4
Lyell	3	4	7	5
Hepatite tóxica	2	2	4	1 ^a
Total	20	25	45	11^a

^a Não foi considerado um óbito ocorrido em caso de paciente com hepatite tóxica, por terem os sintomas de hepatite surgido quando o doente já se apresentava em péssimo estado geral.

estreptomomicina e a hidrazida, sem que reações tóxicas semelhantes tenham sido observadas, todas as erupções cutâneas constatadas, exceto as acneiformes, foram atribuídas a tioacetazona, sendo esse medicamento excluído dos esquemas de primeira e segunda linha para tratamento da tuberculose no estado do Rio Grande do Sul.

Outros sinais de toxicidade observados

Além de erupções cutâneas, outros sinais de toxicidade foram observados em pacientes tratados com STH, especialmente para o lado do aparelho digestivo. Entre os 1.890 casos acompanhados no HSP, foram observados três casos de intolerância gástrica e um caso de “tonturas incoercíveis” que obrigaram a substituição do tratamento por drogas de segunda linha. Verificaram-se, ainda, dois casos graves de hepatite provavelmente tóxica, com um óbito. Esse óbito não foi incluído nos cálculos de mortalidade porque, apresentando-se o paciente desde o início em péssimo es-

tado geral, não se pode afirmar com certeza que a causa mortis tenha sido hepatite tóxica provocada pela tioacetazona.

Dos 1.890 pacientes que iniciaram STH no Hospital Sanatório Partenon, 69 (3,65%) tiveram de suspender definitivamente o tratamento. Desses 69 pacientes, três suspenderam o tratamento por intolerância gástrica (náuseas e vômitos incoercíveis), dois por hepatite tóxica, um por “tonturas incoercíveis” e 63 por erupção cutânea.

Dos pacientes tratados ambulatorialmente não se possuem dados completos sobre outros efeitos tóxicos. Foram notificados 26 casos de intolerância gástrica, em que o tratamento teve de ser definitivamente interrompido, e foram encaminhados para baixa ao HSP, dois pacientes com sinais de hepatite tóxica, um dos quais veio a falecer.

O total de manifestações adversas graves observadas no Hospital Sanatório Partenon quer em doentes internados, quer em doentes encaminhados do Ambulatório, foi de 45, entre os quais ocorreram 11 óbitos (Tabela 6).

Resumo

Os autores apresentam os resultados do acompanhamento de 1.890 casos de tuberculose sob tratamento hospitalar com estreptomycin, hidrazida e tioacetazona. Foi observada, nos pacientes estudados, a ocorrência de 71 casos de erupção cutânea medicamentosa (incidência: 37,6/1.000) dos quais 18 (incidência: 9,5/1.000) correspondiam a síndromes graves, verificando-se 5 óbitos (mortalidade: 2,6/1.000). Os casos observados em pacientes sob tratamento ambulatorial, apesar de serem os dados incompletos, permi-

tem supor que a incidência de efeitos tóxicos encontrada nos 1.890 pacientes hospitalizados aproxima-se bastante da verificada no total de 12.434 doentes submetidos ao mesmo esquema durante o período de observação. A não ocorrência de efeitos tóxicos semelhantes em esquemas anteriores que incluíam a estreptomycin e a hidrazida e os altos coeficientes de incidência e mortalidade encontrados resultaram na classificação da tioacetazona como medicamento de grau de toxicidade inaceitável para uso em rotina no tratamento da tuberculose. ■

REFERÊNCIAS

- (1) Amos, H. *Allergic Drugs Reaction*. Londres: Edward Arnold Ltda., 1976.
- (2) Baer, R. y B. Levine. Adverse Cutaneous Reactions to Drugs. Em: *Dermatology in General Medicine*. Fitzpatrick, T. et al. Nova Iorque: Mac Graw-Hill, 1971. Págs. 1281-1312.
- (3) Bruinsma, W. *A Guide to Drug Eruptions*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973.
- (4) Chicou, F. J. et al. Essai comparatif de deux types de traitement oral de la tuberculose pulmonaire. *Bull WHO* 39:731-769, 1968.
- (5) Informe Epidemiológico. Porto Alegre, Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande Do Sul, abril 1978.
- (6) Miller, A. B. et al. A second international cooperative investigation into thioacetazone side effects. *Bull WHO* 47:211-227, 1972.
- (7) Rizzo, A. Tioacetazona em associação tríplice em tuberculosos virgens de tratamento. *Rev Div Nac Tuberc (Brasil)* 17:294-306, 1973.
- (8) Weinstein, L. Antimicrobial Agents. Em: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Goodman, L y A. Gilman. 5ª Edição. Nova Iorque: Mac Millan Publishing Co. Inc., 1975. Págs. 1201-1247.

Erupciones cutáneas graves causadas por la tioacetazona en el tratamiento antituberculoso, estado de Rio Grande do Sul, Brasil (Resumen)

Los autores presentan los resultados de la observación de 1.890 casos de tuberculosis tratados en el hospital con estreptomycin, hidrazida y tioacetazona. Se observaron, en los pacientes estudiados, 71 casos de erupción cutánea medicamentosa (incidencia: 37.6/1,000) de los cuales 18 (incidencia: 9.5/1,000) correspondían a síndromes graves, habiéndose producido cinco defunciones (mortalidad:

2.6/1,000). Los casos observados en pacientes bajo tratamiento ambulatorio, pese a ser los datos incompletos, permiten suponer que la incidencia de efectos tóxicos encontrada en los 1.890 pacientes hospitalizados se aproxima bastante a la hallada en el total de 12,434 enfermos sometidos a la misma pauta de tratamiento durante el período de observación. La inexistencia de efectos tóxicos semejantes con

pautas anteriores que incluían la estreptomycina y la hidrazida y los elevados coeficientes de incidencia y mortalidad observados motivaron la clasificación de la tioacetazona como medi-

camento de un grado de toxicidad inaceptable para su empleo habitual en el tratamiento anti-tuberculoso.

Severe dermatitis induced by the use of thioacetazone in the treatment of tuberculosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil (Summary)

Observations on 1,890 inpatients receiving treatment for tuberculosis with streptomycin, NIH and thioacetazone showed drug-induced dermatitis in 71 cases (incidence: 37.6/1,000) of which 18 (incidence 9.5/1,000) were serious enough to have resulted in five deaths (mortality 2.6/1,000). The data on the outpatients under treatment although incomplete indicated that the incidence of toxicity in the 1,890 inpatients was comparable to that in the over-

all total of 12,434 patients under the same therapeutic scheme in the course of the observation period. In view of the high mortality rate encountered with the use of this scheme and considering that no such toxic effects were observed in prior schemes which included streptomycin and NIH, thioacetazone was classified as unacceptable for routine application in the treatment of tuberculosis.

Eruptions cutanées graves, causées par la tioacétazone dans le traitement anti-tuberculeux, état de Rio Grande do Sul, Brésil (Résumé)

Les auteurs présentent les résultats de l'observation de 1.890 cas de tuberculose, traités à l'hôpital avec de la streptomycine, de l'hydrazide et de la tioacétazone. Parmi les patients étudiés, on observa 71 cas d'éruption cutanée médicamenteuse (incidence: 37,6/1.000) sur lesquels 18 (incidence: 9,5/1.000) correspondaient à des syndromes graves, puisqu'il y eut 5 décès (mortalité: 2,6/1.000). Les cas observés chez des patients suivant un traitement ambulatoire, malgré des données incomplètes, permettent de supposer que l'incidence des effets

toxiques observée chez les 1.890 patients hospitalisés se rapproche assez de celle du groupe de 12.434 malades soumis au même traitement pendant la période d'observation. L'absence d'effets toxiques semblables lors des traitements antérieurs qui comprenaient la streptomycine et l'hydrazide et les coefficients élevés d'incidence et de mortalité observés dans ce cas-ci amenèrent à classier la tioacétazone comme un médicament d'un degré de toxicité inacceptable pour être employé de façon courante dans le traitement anti-tuberculeux.