

24. M. RICCI e S. CORBO — Sull'azione dell'idrato di piperazina verso *Enterobius vermicularis*.

Riassunto. — 175 bambini di 2-12 anni di età parassitati da *E. vermicularis* sono stati trattati con circa 60 mg/kg *pro die* di idrato di piperazina per 21 giorni consecutivi, o per 14 giorni consecutivi, o per 14 giorni in due cicli di 7 intramezzati da 7 giorni di riposo. La dose *pro die* è stata somministrata, divisa in due o tre volte, a parte dei soggetti solo a casa, a parte solo a scuola ed a parte a casa ed a scuola.

Dei 140 soggetti in cui si è potuta accertare una regolare somministrazione del medicamento, e di cui è stato possibile effettuare tutti i necessari controlli, ne è risultato guarito il 95,71%. Il trattamento per 14 giorni consecutivi (96,83%) si è dimostrato altrettanto efficace di quello per 21 giorni (96,92%), e migliore di quello per 14 giorni in due cicli di 7 con intervallo (83,33%).

Non si è verificata alcuna azione positiva dell'idrato di piperazina su *E. coli*, *J. bütschlii*, *G. intestinalis*, *H. nana* e *T. trichiura*. 4 casi di ascaridiosi sono stati invece tutti guariti.

In nessuno caso sono stati notati effetti tossici.

Résumé. — 175 enfants de 2 à 12 ans, porteurs de *E. vermicularis*, ont été traités avec environ 60 mg/kg par jour de hydrate de piperazine pendant 21 jours consécutifs, ou pendant 14 jours consécutifs, ou pendant 14 jours en deux cycles de 7 jours séparés par 7 jour de repos. La dose *pro die* a été administrée en deux ou trois fois, à une partie des sujets seulement à la maison, à une autre partie seulement à l'école et enfin à une autre encore à la maison et à l'école.

Sur 140 sujets dont on a pu être sûr que l'administration régulière de la médecine a été effectuée, ainsi que tous les contrôles nécessaires, le 95,71% ont guéri. Le traitement de 14 jours consécutifs (96,83%) s'est montré aussi efficace que celui de 21 jours (96,92%) et meilleur que celui de 14 jours en deux cycles de 7 avec un intervalle (83,33%).

On n'a pas constaté une action positive de l'hydrate de pipérazine sur *E. coli*, *J. bütschlii*, *G. intestinalis*, *H. nana* et *T. trichiura*. Quatre cas d'ascaridiose ont été au contraire guéris.

Dans aucun cas des effets toxiques ont été notés.

Summary. — 175 children of from two to twelve years of age parasitized by *Enterobius vermicularis* were treated with about 60 mg/kg of piperazine hydrate per day, either for 21 consecutive days, or for

14 consecutive days, or for two periods of 7 consecutive days with a break of 7 days in between. The daily dose was administered to the subjects in two or three parts, in some cases only at their schools, in other cases only at their homes, and in other cases at both school and home.

Out of the 140 subjects whose regular reception of the dose could be guaranteed, and upon whom all the necessary controls could be carried out, 95.71 per cent. were cured. Treatment for 14 consecutive days (96.83 per cent.) was found to be just as effective as treatment for 21 consecutive days (96.92 per cent.) and more effective than treatment for two periods of 7 consecutive days with a break (83.33 per cent.).

No positive action of the piperazine hydrate could be detected on *E. coli*, *J. Bütschlii*, *G. intestinalis*, *H. nana*, or *T. trichiura*. However, four cases of ascaridiosis were all cured.

No toxic effects were observed in any case.

Zusammenfassung. — 175 Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren, die von *E. vermicularis* befallen waren, wurden mit etwa 60 mg/kg Piperazinhydrat pro Tag während 24 aufeinander folgenden Tagen bzw. während 14 aufeinander folgenden Tagen bzw. während zweimal 7 Tagen unter Zwischenschaltung einer Ruhezeit von 7 Tagen behandelt. Die Tagesdosis wurde in zwei bis drei Gaben einem Teil der Kinder nur zu Haus, einem weiteren Teil nur in der Schule und einem dritten Teil zu Haus und in der Schule verabreicht.

Von den 140 Kindern, bei denen die regelmässige Einnahme des Medikaments festgestellt werden konnte, und bei denen die Möglichkeit bestand, alle erforderlichen Kontrollen durchzuführen, werden 95,71% geheilt. Die Behandlung während 14 aufeinander folgenden Tagen (96,83%) erwies sich ebenso wirksam wie die einundzwanzigtägige (96,92%) und wirksamer als die Behandlung während zweimal 7 Tagen unter Zwischenschaltung einer siebentägigen Ruhezeit (83,33%).

Eine positive Wirkung des Piperazinhydrats auf *E. coli*, *J. bütschlii*, *G. intestinalis*, *H. nana* und *T. trichiura* wurde nicht festgestellt. Vier Fälle von Askaridenbefall wurden hingegen sämtlich geheilt.

Eine toxische Wirkung wurde in keinem Fall festgestellt.

Varie ricerche hanno messo in evidenza in questi ultimi anni l'efficacissima azione antiossiuriasica svolta dalla piperazina nella specie di alcuni suoi semplici derivati: idrato, difenilacetato, adipato.

Il primo contributo in materia è quello di MOURIQUAND, ROMAN e

COISNARD ⁽¹⁾. Questi AA. riferirono infatti sugli esiti estremamente favorevoli ottenuti con l'uso dell'idrato di piperazina sia nelle prove di laboratorio, *in vitro* su *Rhabditis macrocerca* ed *in vivo* su *Aspicularis tetraptera* e *Syphacia obvelata*, che nel campo clinico operando su 18 bambini, tra i 30 mesi ed i 15 anni, con *Enterobius vermicularis*; per questi ultimi il trattamento più efficace, ben tollerato da tutti i soggetti, risultò il seguente: due cicli di 7 gg di cura, intervallati da una settimana di riposo, con una dose quotidiana di gr. 0,1 per anno di età *per os*, ripartito in tre volte, più due supposte da gr. 0,1.

TURPIN, CAVIER e SAVATON-PILLET ⁽²⁾ usarono il difenilacetato di piperazina ottenendo la guarigione, controllata mediante esami effettuati tra 10 e 30 giorni dalla fine del trattamento, in 33 su 34 casi potuti seguire completamente. La dose quotidiana del medicinale, nella misura di 75 mg/kg — dose aumentabile a gr. 0,1/kg nei casi ribelli —, fu somministrata, per metà in granuli glutinizzati e per metà in forma di supposte, divisa in due volte; un trattamento di soli 2 gg risultò per lo più sufficiente ad assicurare la guarigione; altrimenti la cura fu rinnovata di 20 in 20 giorni, prolungando ogni volta il trattamento di un giorno. La tolleranza fu buona in tutti i 41 bambini trattati.

STANDEN ⁽³⁾ confermò l'efficacia dell'idrato di piperazina sull'ossiuro del topo *Aspicularis tetraptera*. WHITE e STANDEN ⁽⁴⁾ compararono l'azione su *E. vermicularis* di questa stessa sostanza con quella del violetto di genziana e del diphenan, giungendo alla conclusione che l'idrato di piperazina doveva essere considerato il medicamento di scelta alla dose di 50-75 mg/kg *pro die* per 7 gg seguiti da 7 gg di riposo ed altri 7 gg di cura; di 31 bambini infatti che furono trattati con più di 50 mg/kg *pro die*, come risultò da un rigoroso controllo effettuato sottoponendo i soggetti ad un prelievo quotidiano con il nastro di cellofan adesivo per 7 gg a partire dal 14° dalla fine della cura, ne fu completamente liberato dagli ossiuri il 97%. DESCHIENS, POIRIER e LAMY ⁽⁵⁾ ebbero eccellenti risultati trattando 9 bambini di 5-12 anni e 4 adulti, i primi con 0,1-0,2 gr. ed i secondi con 0,4 gr. di idrato di piperazina *pro die* per 8 giorni seguiti da una settimana di riposo e da altri 8 gg di trattamento; dai controlli effettuati risultò che l'assenza di femmine od uova del parassita perdurava almeno fino ad un mese dalla fine della cura. BUMBALO, GUSTINA e OLEKSIK ⁽⁶⁾, in prove comparative con altre sostanze, ebbero pure l'85% di esiti positivi su 47 bambini trattati con idrato di piperazina.

HARTLEY ⁽⁷⁾ ha somministrato contro gli ossiuri adipato di piperazina; in dosi non superiori a 1,8 gr/kg *pro die* ha ottenuto guarigione completa dalla ossiuriasia in adulti ed in bambini con due soli giorni di trattamento; il prodotto è risultato inoltre privo di tossicità, sia acuta

che cronica, anche alla dose di 7 gr/kg *pro die* in topi, ratti, cani ed altri animali. Uno studio accurato e completo su tale prodotto è stato fatto da DAVIES, FORREST, HARTLEY, PETROV ⁽⁸⁾ per le proprietà fisico-chimiche e da CROSS, DAVID e VALLANCE ⁽⁹⁾ per quelle tossicologiche e farmacologiche.

Circa il meccanismo di azione di tali derivati della piperazina, già MOURIQUAND, ROMAN e COISNARD ⁽¹⁾ avevano supposto che l'idrato di piperazina agisse specialmente sulle femmine gravide di *E. vermicularis*, e ciò in base al fatto che la ricerca dei vermi nelle feci dei soggetti da loro trattati rivelò solo una bassa proporzione di giovani femmine e due soli maschi. BROWN, CHAN e HUSSEY ⁽¹⁰⁾ saggiando l'azione di 32 composti della piperazina sull'ossiuuro del topo *Syphacia obvelata*, oltre al fatto che il prodotto semplice ed i suoi sali appaiono generalmente più efficaci dei composti complessi, hanno confermato che gli stadi maturi del verme sono più facilmente vulnerabili di quelli immaturi.

In merito infine alla eventuale tossicità dei prodotti usati, va ricordato che WHITE e STANDEN ⁽¹¹⁾ hanno studiato gli effetti dannosi rilevati in complessivi 14 adulti e 6 bambini, trattati con idrato di piperazina; tali effetti dannosi, rari comunque in relazione al gran numero di soggetti trattati, consistevano in « stordimento, mancanza di coordinazione, ed anche, in qualche caso, malessere, incapacità di adattamento visivo ed uno stato di assenza »; essi furono però sempre leggeri e seguiti da rapido ristabilimento. I due AA. hanno attribuito i vari disturbi agli eccessi di dose provocati dalla diversità dei contagocce usati. Anche effetti tossici rilevò SIMS ⁽¹²⁾ in un paziente che prese per errore 6 gr. di piperazina al giorno invece di gr. 4,4 per una settimana, e cioè complessivamente almeno gr. 42 invece di 28.

GORDONOFF ⁽¹³⁾ ha visto effetti tossici, talora mortali, in ratti trattati con 4-5 gr./kg. *pro die* di piperazina; i suoi dati sono stati però criticati da WHITE e STANDEN ⁽¹⁴⁾ che hanno osservato come le dosi da lui usate erano ben 60 volte quella terapeutica; e MAC KEITH ⁽¹⁵⁾, in relazione a tale polemica, dichiara di aver usato dosi doppie di quelle raccomandate senza verificare effetti dannosi.

* * *

Mancando finora nella letteratura italiana un contributo analogo a quelli ricordati, e nell'intento di portare ulteriori dati sull'azione verso *E. vermicularis* in particolare, e su quella antiparassitaria in generale,

dell'idrato di piperazina, abbiamo ritenuto opportuno svolgere le ricerche di cui alla presente nota.

MATERIALE E TECNICA.

Le prove sono state effettuate in Latina su bambini da 2 a 12 anni, selezionati a mezzo del nastro di cellofan adesivo (metodo di Graham) e dell'esame delle feci nel corso di ricerche sul parassitismo intestinale nella popolazione infantile della Provincia che uno di noi (M. R.) va svolgendo.

I bambini esaminati provenivano: quelli di 2-3 anni dallo Asilo Nido della Casa della Madre e del Bambino O.N.M.I.; quelli di 4-5 anni dall'Asilo Comunale; quelli di 6-12 anni dalle Scuole Elementari di Piazza Dante.

E' stata costantemente usata una dose *pro die* di circa 60 mg/kg, divisa in due o tre volte. Siamo partiti da una soluzione al 20% di idrato di piperazina in sciroppo di lampone (*) — formulazione risultata assai gradita ai bambini —; il necessario numero di gocce veniva diluito in mezzo bicchiere d'acqua. Per ovviare tuttavia alle complicazioni ed alla conseguente notevole perdita di tempo che il conteggio delle gocce avrebbe importato, per il trattamento in classe dei soggetti delle scuole elementari abbiamo direttamente preparato diluizioni a diverso titolo tali da poter contenere la dose in un cucchiaino da tavola, agevolando in tal modo gli insegnanti incaricati della somministrazione; i cucchiaini da tavola sono stati forniti da noi stessi, onde essere certi che avessero tutti la stessa capienza.

In una prima serie di prove, su bambini di 2-5 anni, sono stati usati i seguenti schemi di trattamento:

A - 21 gg consecutivi

B - 14 gg consecutivi

C - 7 gg consecutivi, 7 gg di riposo, altri 7 gg consecutivi. In tutti i casi la dose *pro die* è stata divisa in tre volte; nei giorni di scuola una dose è stata somministrata nella scuola stessa alla refezione di mezzogiorno, e due al mattino ed alla sera, a casa; nei giorni festivi tutte e tre le dosi a casa.

Il gruppo A è stato sottoposto a controllo quotidiano con il nastro di cellofan adesivo per tutta la durata della cura e poi a 7 giorni e a 15 giorni dalla fine della cura stessa.

(*) Ringraziamo la Ditta RADIUMFARM che ha cortesemente messo a nostra disposizione il notevole quantitativo di medicinale (*Paidox*) necessario per le nostre esperienze.

Il gruppo *B* alla fine della cura e 15 giorni dopo.

Il gruppo *C* alla fine della prima settimana di trattamento, a fine cura e 15 giorni dopo.

In una seconda serie di prove, su bambini di 6 a 12 anni, sono stati usati i soli schemi di trattamento *A* e *B*; i soggetti di ogni gruppo sono stati però divisi in due sottogruppi, uno dei quali ha ricevuto il medicinale sempre a casa secondo l'abituale prescrizione (ripartizione della dose *pro die* in due parti che venivano somministrate all'ingresso ed all'uscita dei bambini dalla scuola, e cioè con un intervallo di circa 4 ore; naturalmente in questo secondo caso il trattamento non ha potuto essere continuo, in quanto si è dovuto necessariamente sospendere nei giorni di vacanza. I soggetti che hanno ricevuto il trattamento *A* sono stati sottoposti a controllo con il nastro di cellofan adesivo al 12° giorno di cura, alla fine di questa e 15 giorni dopo. Quelli con il trattamento *B* a fine cura e 15 giorni dopo.

RISULTATI.

Abbiamo complessivamente trattato 175 bambini, per 161 dei quali ci è stato possibile effettuare tutti i necessari controlli. I risultati del trattamento di questi ultimi sono raccolti nella tabella 1.

TABELLA 1.

tipo del trattamento	21 gg		14 gg		7 gg (7 gg riposo) 7 gg		totale	
ripartizione dose <i>pro die</i>	n. trattati	% guariti	n. trattati	% guariti	n. trattati	% guariti	n. trattati	% guariti
una a scuola due a casa . . .	6	100,00	14	71,43	14	71,43	34	76,47
tre a casa	32	84,38	39	76,97	—	—	71	80,28
due a scuola	35	85,71	21	100,00	—	—	56	91,07
totale	73	86,30	74	82,43	14	71,43	161	83,23

Un attento esame dei dati riportati in tale tabella permette però di rilevare tra i risultati del trattamento alcune discrepanze che fanno sorgere seri dubbi circa il valore conclusivo da attribuire ai risultati stessi. Tali p. es. il diverso comportamento dell'attività del medicinale, almeno a giudicare dai valori percentuali, a seconda che esso sia stato somministrato solo a scuola, o solo a casa, o a casa ed a scuola; o quello, altret-

tanto evidente dai valori percentuali, del comportamento presentato dai gruppi trattati solo a scuola, da cui addirittura apparrebbe una minore efficacia del medicinale con un più lungo trattamento.

Siamo stati pertanto indotti a compiere una inchiesta particolare per ogni caso di insuccesso della cura, interpellando coloro che avevano l'incarico della somministrazione del medicinale; inchiesta che ha avuto il più lusinghiero risultato in quanto ha permesso di appurare che, in effetti, nella grande maggioranza dei casi ad esito negativo del trattamento si era verificata una qualche irregolarità nelle modalità del trattamento stesso: trattamenti interrotti per trascuratezza dopo alcuni giorni di cura, somministrazione piuttosto saltuaria del medicamento e pertanto per una dose totale assai minore di quella prescritta, somministrazione regolare ma con riduzione sensibile della dose; quest'ultimo fu p. es. il caso di una delle classi trattate a scuola — classe che in effetti deteneva la totalità degli esiti negativi del suo gruppo — in cui appunto l'insegnante nella tema di eventuali danni per i suoi alunni aveva ritenuto opportuno operare di sua iniziativa quasi un dimezzamento della dose da noi prescritta.

Abbiamo ritenuto doveroso, ai fini di una giusta valutazione della reale attività antiossiurica dell'idrato di piperazina, di eliminare dal computo tutti i casi accertati di irregolare somministrazione del medicinale; ciò ha portato a modificare i dati della Tabella 1 come esposto nella Tabella 2.

TABELLA 2.

Tipo del trattamento	21 gg		14 gg		7 gg $\left\{ \begin{smallmatrix} 7 \text{ gg} \\ \text{riposò} \end{smallmatrix} \right\} 7 \text{ gg}$		totale	
ripartizione dose <i>pro die</i>	n. trattati	% guariti	n. trattati	% guariti	n. trattati	% guariti	n. trattati	% guariti
una a scuola due a casa	6	100,00	11	90,91	12	83,33	29	89,66
tre a casa	28	96,43	31	96,77	—	—	59	96,61
due a scuola	31	96,77	21	100,00	—	—	52	98,08
totale	65	96,92	63	96,83	12	83,33	140	95,71

Tali risultati permettono di concludere:

1) che l'idrato di piperazina deve essere effettivamente considerato un efficacissimo antiossiurico;

2) che, alla dose di 60 mg/kg *pro die*, è praticamente sufficiente un trattamento di 14 gg; sembrerebbe inoltre più opportuna una som-

ministrazione continuata del medicamento che non la ripartizione in due cicli di 7 gg intervallati da una settimana di sospensione; di nessun effetto appare invece l'eventuale sospensione del trattamento per un giorno ogni tanto;

3) che la somministrazione in due volte invece che in tre della dose *pro die*, e a relativamente breve distanza di tempo, non incide sulla efficacia del medicamento ed è perfettamente tollerata, come del resto tutte le altre forme di trattamento da noi sperimentate.

Allo scopo di contribuire alla interpretazione dell'attività dell'idrato di piperazina verso *E. vermicularis*, riteniamo utile riportare i seguenti dati relativi ai vari controlli da noi effettuati, oltre quello ultimo a 15 gg dalla fine del trattamento, sui soggetti classificati guariti:

— trattamento A: a) nei 6 soggetti controllati quotidianamente si è avuto:

- 1) positività al 2° e al 4° g. di trattamento, poi sempre negatività;
- 2) positività al 2° e al 5° g. di trattamento, poi sempre negatività;
- 3) positività al 2°, al 4° e al 6° g. di trattamento, poi sempre negatività;
- 4) positività al 2°, al 3°, al 12° e al 13° g. di trattamento, poi sempre negatività;
- 5) positività al 3°, al 13° e al 14° g. di trattamento, poi sempre negatività;
- 6) positività al 4° e al 5° g. di trattamento, poi sempre negatività;

b) nei 57 soggetti controllati a metà ed a fine cura: al primo esame, al 12° giorno dall'inizio del trattamento (corrispondente al 10° ed al 12° di cura a seconda che il medicinale fosse somministrato a scuola od a casa), 10 soggetti positivi; al secondo esame tutti negativi;

— trattamento B: 61 soggetti controllati a fine cura, tutti negativi;

— trattamento C: nel controllo a fine del primo ciclo di 7 gg di cura si sono avuti 2 soggetti positivi su 10; al controllo a fine cura, tutti negativi.

I 6 soggetti nei quali la cura è stata inefficace hanno invece dimostrato positività a tutti i controlli effettuati.

Da tali dati sembra emergere che l'idrato di piperazina svolge nella maggior parte dei casi un'azione abbastanza rapida sugli ossiuri; ma che ci sono però anche altri casi in cui questa azione appare svolgersi più len-

tamente. Ciò potrebbe anche costituire, a nostro parere, una indiretta conferma dell'asserita prevalente azione del medicamento sulle femmine adulte del parassita; e giustifica, in ogni caso, il prolungamento della cura per un minimo di 14 gg.

* * *

Poichè disponevamo dei dati del completo esame parassitologico delle feci di tutti i soggetti trattati, abbiamo voluto controllare anche l'eventuale effetto dell'idrato di piperazina sulle altre parassitosi intestinali. A tal fine, in aggiunta al controllo finale con il nastro di cellofan adesivo, è stato effettuato l'esame parassitologico delle feci, a parte dei soggetti completo ed a parte limitandolo alla sola ricerca delle uova di elminti. I risultati di tale indagine sono esposte nella Tabella 3.

Tali dati consentono di affermare che l'idrato di piperazina non esercita alcuna azione nei confronti dei vari protozoi intestinali, nè, tra gli elminti, verso *H. nana* e *T. trichiura*, mentre confermano, pur nella bas-

TABELLA 3.

Specie del parassita	n. dei soggetti controllati	n. dei soggetti parassitati	
		prima del trattamento	dopo il trattamento
<i>Entamoeba coli</i>	32	3	3
<i>Jodamoeba bütschlii</i>	32	1	—
<i>Giardia intestinalis</i>	32	11	13
<i>Hymenolepis nana</i>	140	12	13
<i>Ascaris lumbricoides</i>	140	4	—
<i>Trichuris trichiura</i>	140	38	39

sa casistica, l'efficacissima azione svolta dalla droga, e senza alcuna necessità di consecutiva somministrazione di purgante, verso *A. lumbricoides*. Ricordiamo che la mancata azione dei diversi derivati della piperazina su *T. trichiura* era già stata osservata da MOURIQUAND, ROMAN e COISNARD ⁽¹⁾ da TURPIN, CAVIER e SAVATON-PILLET ⁽²⁾, da WHITE ⁽¹⁶⁾; mentre la grande attività degli stessi nei confronti di *A. lumbricoides* è un fatto ormai accertato dalle osservazioni e dalle specifiche ricerche svolte da numerosi AA. (FAYARD ⁽¹⁷⁾, MOURIQUAND, ROMAN e COISNARD ⁽¹⁾, BASNUEVO, LABOURDETTE, BORGES e GARCIA FAES ⁽¹⁸⁾, BASNUEVO e FONTAO ⁽¹⁹⁾,

WHITE ⁽¹⁶⁾, BROWN ⁽²⁰⁾, O'BRIEN ⁽²¹⁾ GOODWIN e STANDEN ⁽²²⁾, BROWN e STERMAN ⁽²³⁾.

RINGRAZIAMENTI: Desideriamo rivolgere i nostri vivi ringraziamenti a tutti coloro che ci hanno in qualche modo agevolati nella esecuzione del nostro lavoro al: Dott. M. ALESSANDRINI, Direttore, ed al personale tutto del Comitato Provinciale Antimalarico di Latina; al Dott. V. TASCOTTI, Direttore, al Dott. G. STEFANCICH, Medico scolastico, ed agli Insegnanti del Primo Circolo Didattico di Latina; al personale dell'Asilo Nido dell'O.N.M.I. di Latina; alle Religiose dell'Asilo Infantile Comunale di Latina.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di parassitologia.
Latina — Federazione Provinciale O.N.M.I.

BIBLIOGRAFIA

- ¹⁾ MOURIQUAND G. C., ROMAN E. e COISNARD J. - Journ. de Méd. de Lyon, 32: 189 (1951).
- ²⁾ TURPIN R., CAVIER R., SAVATON-PILLET J. - Thérapie, 7: 108 (1952).
- ³⁾ STANDEN O. D. - Brit. Med. J., 2: 757 (1954).
- ⁴⁾ WHITE R. H. R. e STANDEN O. D. - Brit. Med. J., 2: 755 (1953).
- ⁵⁾ DESCHIEUS R., POIRIER M. e LAMY L. - Bull. Soc. Path. Exot., 47: 83 (1954).
- ⁶⁾ BUMBALO T. S., GUSTINA F. J. e OLEKSIK R. E. - J. Pediatrics, 44: 386 (1954).
- ⁷⁾ HARTLEY F. - Brit. Med. J., 1: 521 (1954).
- ⁸⁾ DAVIES M. T., FORREST J., HARTLEY F. e PETROW V. - J. Pharm. & Pharmacol., 6: 707 (1954).
- ⁹⁾ CROSS B. G., DAVID A. e VALLANCE D. K. - J. Pharm. & Pharmacol., 6: 711 (1954).
- ¹⁰⁾ BROWN H. W., CHAN K. F. e HUSSEY K. L. - Amer. J. Trop. Med. & Hyg., 3: 504 (1954).
- ¹¹⁾ WHITE R. H. R. e STANDEN O. D. - Brit. Med. J., 2: 1272 (1953).
- ¹²⁾ SIMS S. R. - Brit. Med. J., 2: 1432 (1954).
- ¹³⁾ GORDONOFF T. - Brit. Med. J., 1: 394 (1954).
- ¹⁴⁾ WHITE R. H. R. e STANDEN O. D. - Brit. Med. J. 1: 460 (1954).
- ¹⁵⁾ MAC KEITH R. - Brit. Med. J., 1: 521 (1954).
- ¹⁶⁾ WHITE R. H. R. - Lancet, 2: 315 (1954).
- ¹⁷⁾ FAYARD C. - Thèse de Doctorat en Médecine, Paris (*pro fide*: MOURIQUAND e coll.). (1949).
- ¹⁸⁾ BASNUEVO J. G., LABOURDETTE J. M., BORGES F. e GARCIA FAES O. - Rev. Kuba de Med. Trop. y Parasit., 9: 43 (1953).
- ¹⁹⁾ BASNUEVO J. G. e FONTAO J. - Rev. Cuba de Lab. Clin., 8: 19 (1954).
- ²⁰⁾ BROWN H. W. - J. Pediatrics, 45: 419 (1954).
- ²¹⁾ O'BRIEN D. P. - Brit. Med. J., 2: 246 (1954).
- ²²⁾ GOODWIN L. G. e STANDEN O. D. - Brit. Med. J., 2: 1332 (1954).
- ²³⁾ BROWN H. W. e STERMAN M. M. - Amer. J. Trop. Med. & Hyg., 3: 750 (1954).