

TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA REAÇÃO LEPRÓTICA COM O SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA*

NELSON PROENÇA **

O grande número de drogas propostas para o tratamento da R.L. é um atestado eloqüente de que nenhuma delas conquistou lugar permanente no arsenal terapêutico dos leprologistas. É verdade que os corticosteróides tem uma ação surpreendentemente rápida no controle da sintomatologia clínica. Mas não é menos verdade que a supressão da droga, ainda que feita lentamente, leva, com freqüência, ao reaparecimento de novos surtos. E não são raros os casos em que há perda da ação terapêutica dos corticosteróides, mesmo com doses progressivamente maiores.

Justifica-se então, plenamente, que a procura de novos agentes para o tratamento sintomático da R.L. seja uma preocupação constante do leprologo. Mesmo porque, se por um lado parecem benéficos os surtos isolados de grande intensidade, no que se refere à evolução posterior da lepra, a repetição constante dos mesmos pode levar a um estado de esgotamento físico que por vèzes culmina com o êxito letal. (Aliás, é esta a única condição em que a lepra é diretamente responsável pela morte do paciente, constituindo-se na "tifoleprose" de Aguiar Pupo).

Dentre as novas aquisições terapêuticas para o tratamento da R.L., destaca-se o uso dos antimaláricos, sobretudo os do grupo da cloroquina. A primeira tentativa nesse sentido foi feita em 1954 com a Atebrina, por Prendes e Col^{13 14}, sendo os resultados levados ao Congresso de Roma.

Ali impressionaram sobretudo a Merklen e Riou, que já haviam tentado doses pequenas do sulfato de cloroquina (Nivaquine), em 1962, sem êxito. Estes autores, em uma série de trabalhos realizados^{8 9 10 11}, puseram em evidência o nítido efeito do sulfato de cloroquina na Reação Leprótica, quando em doses maiores das que a princípio haviam usado.

Seguiram-se os trabalhos de Alcântara², Job⁵, e Ramanujam¹⁵, todos confirmando os resultados obtidos por Merklen e Riou, com o Sulfato de cloroquina.

Inversamente, Cap³, Melamed⁷, não obtiveram bons resultados, formando opinião francamente desfavorável.

Outros antimaláricos foram usados com resultados considerados bons: o Camoquim por Casals⁴, e o Fosfato de Cloroquina por Job⁵, Daraprin por Pfaltzgraff¹² o Difosfato de cloroquina por Ramu^{16 17}, Cloroquina por Rubio¹⁸, Camoquim por Thangaraj¹⁹.

Ainda recentemente, Aguas e Prats¹, e Wilkinson e Col²⁰, referiram resultados favoráveis com os antimaláricos.

Como se vê, a tendência da maioria dos autores é no sentido de reconhecer a eficácia dos antimaláricos no controle sintomático da R.L., não faltando mesmo quem os considere superiores aos corticoesteróides.

Nossa atenção fixou-se neste problema em 1961, quando tratamos quatro casos admitidos no Hospital de Clínicas do I.E.P.B.D.P., com o Sulfato de hidroxicloroquina. Os resultados iniciais foram animadores, conforme comunicamos à reunião

* Sulfato de hidroxicloroquina ou 7—cloro—4 — [4' — (N—etil—N—B—Hidroxiethylamino)— I' — metilbutilamino] quinoleína — é comercialmente o PLAQUINOL (do WINTHROP PRODUCTS INC., a quem agradecemos a gentileza do fornecimento do material necessário à execução deste trabalho).

** Médico do Departamento de Profilaxia da Lepra (D.P.L. — Diretor: Dr. José Moacyr de Alcântara Madeira). Trabalho realizado no Instituto Educacional "Padre Bento Dias Pacheco" (I.E.P.B.D.P. — Diretor: Dr. André Cano Garcia). São Paulo.

mensal do corpo clínico do referido Hospital, em março de 1962. Entretanto consideramos necessário um estudo mais detalhado, o qual se desenvolveu de abril de 1963 a fevereiro de 1964. Os resultados obtidos são os que apresentamos neste trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

1) *Esquema terapêutico* — usamos o Sulfato de hidroxicloroquina na dosagem de 900 mg por dia na primeira semana, 600 mg na segunda e 300 mg na terceira. Sendo os comprimidos de 400 mg (mas com 300 mg de substância base), equivale dizer que usamos a dose de um comprimido três vezes ao dia na primeira semana, um comprimido duas vezes ao dia na segunda, e um comprimido uma vez ao dia na terceira.

O esquema terapêutico adotado foi fixado arbitrariamente, fato que carece de maior importância, desde que assim foi feito tanto no grupo tratado como no grupo controle.

2) *Grupos formados* — preliminarmente deve ser recordado que a Reação Leprótica é quadro de resolução espontânea, podendo os sintomas regredirem até com extraordinária rapidez, o que, sem dúvida, dificulta muito a apreciação da eficácia terapêutica da droga testada.

Assim sendo, parece-nos que o valor de uma pesquisa dêste gênero implica, necessariamente, na constituição de um grupo testemunho, não medicado, afim de que possam ser comparados os resultados.

Há outros requisitos que nos parecem indispensáveis na constituição dos grupos de estudo:

— Todos os doentes devem ser internados para que haja absoluta uniformidade de tratamento.

— A droga empregada deve ter um placebo como réplica, afim de que um grupo receba a substância que se espera ser eficaz, e o outro, o placebo; o pesquisador deve fazer a experiência "às cegas", desconhecendo qual é o grupo que está recebendo a droga que se crê ativa. Éste cuidado decorre da influência do psiquismo, quer no desencadeamento da R.L., quer na sua evolução. Evite-se usar qualquer outro medicamento.

— A escolha dos doentes deve obedecer a um critério uniforme, pois não é possível, por exemplo, desejar a comparação de resultados entre um doente afebril, sem sintomas gerais, com raros elementos reacionais, com outros que tenham abundantes elementos reacionais, severa sintomatologia geral, temperatura elevada.

— Todos devem ser lepromatosos, pois não concordamos com o hábito de incluir doentes tuberculóides reacionais nestes grupos de estudo de Reação Leprótica. Isto porque a R.L. é uma intercorrência da forma lepromatosa, enquanto que a Lepra Tuberculóide Reacional é uma forma clínica bem definida.

Dentro destes requisitos é que formamos nossos grupos: recebemos o medicamento e um placebo, sendo ambos iguais na cor, no gosto e na apresentação, e portanto indistinguíveis. Estavam distribuídos em oito frascos, numerados simplesmente de "1" a "8" (assim as denominações "Plaquinol — 1", "Plaquinol — 2", etc.). O autor do presente trabalho desconhecia quais eram os quatro números que correspondiam ao Sulfato de hidroxicloroquina, e quais os quatro que continham o placebo.

Todos os doentes eram internados, e seu quadro clínico, tanto quanto possível, uniforme: assim é que, todos tinham febre acima de 38°, sintomas gerais e elementos reacionais de "moderados" a "abundantes". Excluimos desde logo os casos por nós considerados leves, bem como aqueles que se encontravam em mau estado geral.

Depois de internado, nenhuma outra medicação poderia ser dada ao doente sem nossa ordem expressa, além da que estava sendo testada. Preferíamos excluir doentes de nosso grupo de estudo, a incluirmos pacientes que se encontravam em mau estado

geral, debilitados por sucessivas reacções leproticas, pois êstes tinham total necessidade de "tratamento de sustentação" (sangue, soluções endovenosas isotônicas, vitaminas, etc.).

Formamos, dentro das normas assim estabelecidas, os grupos de tratamento, aos quais iam dando sucessivamente, respeitando inteiramente a ordem de entrada no Hospital, as comprimidos contidos nos frascos numerados de "1" a "8". Foram tratados quarenta doentes, sendo 24 homens e 16 mulheres (cinco séries de "1" a "8", das quais três eram do sexo masculino, e duas do sexo feminino). A desigual distribuição por sexo não foi decorrente da nossa vontade, mas consequência da própria proporção de admissão ao Hospital, no período que durou o estudo.

Sòmente no fim do trabalho é que ficamos sabendo que o Sulfato de hidroxiquina estava nos grupos "3", "4", "5" e "6", e o placebo nos grupos "1", "2", "7" e "8". Reunindo então os casos tivemos 20 doentes tratados com a base ativa, e 20 no grupo controle.

3) *Observação das pacientes* — os pacientes admitidos tinham sua anamnese, exame clínico e dermatológico feitos segundo urna ficha-padrão, como também eram sempre submetidos a exames subsidiários no Laboratório do I.E.P.B.D.P., pelo Dr. Roberto Foschini (hemograma, hemossedimentação, pesquisa de hematozoários no sangue, uréia no sôro, provas de função hepática, exame de urina tipo I, exame parasitológico de fezes, baciloscopia, além de um ou outro exame que cada caso eventualmente exigia). As revisões eram feitas diàriamente até se completar o período de tratamento, exceto em alguns casos, que já se encontravam bem e tiveram alta hospitalar antes dêsse período ter decorrido. Mesmo estes casos, eram revistos em Ambulatório, no 14.º e no 21.º dia de tratamento.

4) *Avaliação dos resultados* — eis aqui um dos aspectos mais difíceis de encarar com segurança, pois o subjetivismo do pesquisador pode influenciar na referida avaliação. Adotamos então um critério que nos pareceu o mais razoável: de dentro da casuística, destacamos 5 pacientes cujas diferentes evoluções nos serviram de padrão, e para os quais demos a denominação de "MUITO BOM", "BOM", "REGULAR", "MEDÍOCRE" e "MAU", sendo todos os demais casos avaliados em função dêstes. O paciente tomado como "MUITO BOM" era o de número 2 dentro da casuística, o qual desde o 3º dia já não apresentava mais febre nem sintomas gerais, e as lesões cutâneas estavam em evidente remissão; o caso "BOM" tomado por padrão foi o de número 4, cuja resolução se deu até o 5.º dia de tratamento; o caso "REGULAR" foi o de número 13, que resolveu até o 9.º dia; o "MEDÍOCRE" o de número 1, cuja resolução ocorreu no 14.º dia; e, finalmente, o caso considerado "MAU", foi o de número 5, cujo tratamento teve de ser interrompido no 16.º dia, em virtude da queda progressiva do estado geral. É claro que também "MAUS" foram os que mostraram falta de resultados, ainda quando completassem os 21 dias de tratamento.

Somente ao fim da experiência é que reunimos sob a denominação de "FAVORÁVEL" todo resultado obtido até o 9.º dia de tratamento (incluindo-se então os resultados "MUITO BOM", "BOM", "REGULAR"); e, de "DESFAVORÁVEL", o caso que se prolongava além do 9.º dia (seriam os resultados "MEDÍOCRE" e "MAU").

5) *Exames de Laboratório* — Os exames de laboratório, executados em todos os doentes da casuística, ofereceram resultados, que no seu conjunto, não diferiram daqueles já obtidos por outros autores. Assim é que: em todos os casos estêve presente anemia, de tipo normocrômico na grande maioria (31 casos), e hipocrômico nos restantes (9 casos), A fórmula leucocitária não mostrou nenhuma alteração especial.

A hemossedimentação, repetida semanalmente, mostrava-se habitualmente bastante elevada.

A baciloscopia foi sempre negativa no muso nasal, o que se explica pelo fato de nossos doentes serem casos de tratamento ambulatório nos Dispensários, cuja internação temporária só era devida à Reacção Leprótica. Já a lesão cutânea foi positiva em 16 pacientes, sendo 9 do grupo Sulfato de hidroxiquina e 7 do grupo placebo.

Os exames parasitológicos de fezes mostraram infestações por "Ascaris lumbricoides" (5 casos), "Giardia lamblia" (2 casos), "Ancilostomídeos" (2 casos) e "Tricocephalus trichiurus" (2 casos).

Nº DO CASO	PACIENTE	IDADE	SEXO	COR	SURTOS ANTERIORES	DURAÇÃO DO SURTO ATUAL (EM DIAS)	MAU ESTAR GERAL	CEFALEIA	FEBRE	ARTRALGIAS	NEURALGIAS	EDEMA DE EXTREMIDADES	INSÔNIA	ANOREXIA	NÁUSEAS	VÔMITOS	DIARRÉIA	ALTERAÇÕES URINÁRIAS	ALTERAÇÕES MENSTRUAIS	ADENOPATIAS	HEPATOMEGALIA	RESULTADO OBTIDO
2	JAM	40	M	B	9	16	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	MUITO BOM
4	AP	27	M	B	6	18	NCO	NCO	SIM	NCO	NCO	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	NCO	NCO	BOM
6	EMB	68	F	B	4	7	SIM	NCO	SIM	NCO	NCO	NCO	SIM	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	MEDIOCRE
8	RO	27	F	B	0	4	SIM	NCO	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	MUITO BOM
10	HG	43	M	B	2	2	SIM	NCO	SIM	NCO	SIM	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	MEDIOCRE
12	DC	40	M	B	0	30	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	SIM	NCO	SIM	NCO	NCO	MUITO BOM
14	MUT	30	F	B	5	3	SIM	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	BOM
16	DOA	18	F	B	0	4	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	NCO	MEDIOCRE
18	AFT	19	M	B	0	18	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NCO	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	SIM	NCO	BOM
20	FLT	27	M	B	5	5	NCO	NCO	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	REGULAR
22	IM	32	M	A	6	60	NCO	NCO	SIM	SIM	NCO	NCO	SIM	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	MU
24	JAL	29	M	B	2	4	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	BOM
26	AVS	33	M	P	0	8	SIM	SIM	SIM	NCO	SIM	NCO	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	SIM	NCO	MUITO BOM
28	LR	18	M	B	0	8	NCO	NCO	SIM	NCO	NCO	NCO	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	SIM	SIM	NCO	MUITO BOM
30	AB	45	M	B	20	10	NCO	NCO	SIM	SIM	NCO	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	MUITO BOM
32	EA	25	M	B	10	8	SIM	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	MUITO BOM
34	MJC	45	F	B	20	30	SIM	NCO	SIM	SIM	NCO	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	MUITO BOM
36	MFB	47	F	B	6	5	SIM	SIM	SIM	SIM	NCO	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	BOM
38	ASS	63	F	B	0	10	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	BOM
40	MFB	33	F	P	0	30	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	SIM	SIM	SIM	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	NCO	MU

QUADRO 1-A

GRUPO PLAUZIMOL

RESULTADOS E COMENTARIOS
Os resultados obtidos estão resumidos nos quadros II-A e II-B.

QUADRO II-A

	GRUPO SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA			GRUPO PLACEBO				
	Homens	Mulheres	Total	%	Homens	Mulheres	Total	%
MUITO BOM	7	2	9	45%	5	2	7	35%
BOM	1	3	4	20%	4	0	4	20%
REGULAR	2	0	2	10%	1	1	2	10%
MEDIOCRE	1	2	3	15%	1	2	3	15%
MAU	1	1	2	20%	1	3	4	20%
TOTAL	12	8	20	100%	12	8	20	100%

Como dissemos antes, foram reunidos sob a denominação FAVORAVEL os casos resolvidos até o 9.º dia (MUITO BOM, BOM, REGULAR) e DESFAVORAVEL os demais.

QUADRO II-B

	GRUPO SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA			GRUPO PLACEBO				
	Homens	Mulheres	Total	%	Homens	Mulheres	Total	%
FAVORAVEL	10	5	15	75%	10	3	13	65%
DESFAVORAVEL	2	3	5	25%	2	5	7	35%

QUADRO III

(A)

	Muito bom	Bom	Regular	Medíocre	Mau	Total
SULFATO DE HIDROXICLO-ROQUINA	9	4	2	3	2	20
PLACEBO	7	4	2	3	4	20
	16	8	4	6	6	40

 $X^2 = 0,236$ $n = 4$ $P > 0,99$ (correção de Yates)

(B)

	Muito bom & Bom	Regular & Medíocre & Mau	Total
SULFATO DE HIDROXICLO-ROQUINA	13	7	20
PLACEBO	11	9	20
	24	16	40

 $X^2 = 0,102$ $n = 1$ $0,80 > P > 0,70$ (correção de Yates)

(C)

	FAVORÁVEL Muito bom & Bom & Regular	DESFAVORÁVEL Medíocre & Mau	Total
SULFATO DE HIDROXICLO-ROQUINA	15	5	20
PLACEBO	13	7	20
	28	12	40

 $X^2 = 0,116$ $n = 1$ $0,80 > P > 0,70$ (correção de Yates)

Tabela Fisher, R.A. Statistical methods for Research works.

13 ed. 1958.

Oliver & Boyd. Edinburgh. London.

A uréia, dosada no sôro, mostrou-se sempre normal, entre 10 e 37,4 mg por 100 ml. Aliás, isto não é de estranhar, uma vez que excluímos "a priori" doentes em uremia, pois êstes não poderiam se prestar a uma investigação terapêutica.

A análise da urina mostrou eventualmente piúrias e hematúrias microscópicas, de leve intensidade.

A função hepática era normal em todos os casos, tendo sido realizadas as provas

de "Hanger", do "Formol-Gel", e da "Turvação do Timol", para investigá-la.

Finalmente, devido à ação antimalárica do Sulfato de hidroxicloroquina, foi feita a pesquisa de hematozoários no sangue, que se mostrou sempre negativa.

6) Os quadros I-A e I-B exibem uma síntese da nossa casuística. Apenas para simplificar o entendimento, separamos os doentes que compuzeram o Grupo "PLAQUINOL" dos que formaram o "Contrôle".

O Grupo Placebo representou quase que verdadeira evolução espontânea da Reação Leprótica. A diferença entre a evolução de nossos doentes que ficaram neste grupo, e a real evolução da R.L., residiu em dois pontos:

1.º — nossos doentes eram todos hospitalizados;

2.º — embora recebendo apenas um placebo, é claro que psicológicamente os doentes se consideravam tratados, e isto pode ter tido uma influência favorável.

Analisando os resultados, verificamos que, após a internação, 65% dos doentes dêste grupo teve evolução FAVORÁVEL, com remissão sintomática até o 9.º dia, e apenas 35% teve seu quadro prolongado além do 9.º dia. Tão elevada porcentagem de resoluções espontâneas mostra-nos a necessidade de trabalhar sempre com um grupo testemunho.

É oportuno chamar a atenção, neste instante, para o fato da grande maioria dos trabalhos computados na bibliografia não fazerem menção a "grupo contrôle", de tal sorte que não há possibilidade de confrontar os resultados obtidos, com aquela que seria a remissão espontânea dos sintomas.

Para a análise estatística, os resultados foram redistribuídos de três maneiras diferentes, conforme demonstra o Quadro III. Em nenhuma das redistribuições foi encontrada diferença significativa entre o "Grupo Sulfato de Hidroxicloroquina" e o "Grupo Placebo".

Resta dizer que não ocorreu nenhuma manifestação de intolerância à droga testada.

SUMMARY

The present paper approaches the symptomatic treatment of the Lepra Reaction by the Hydroxichloroquine Sulphate.

Special attention was given to the norms that should rule the therapeutic's researchs related to the Lepra Reactions.

The author considers the following norms to be observed:

1) There should always exist a "control group", treated with "placebo" equal to the drug used;

2) All patients should to be interned;

3) Research should be conducted "blindly", thus avoiding the psychological influence which researcher might have over the patients; this is accomplished when he does not know "control group" from "treated group";

4) To accomplish maximum rigour during the period of research, no other drings should be used, not even anti-termics, analgesics, vitamins, endovenous soluctions, etc.;

5) Selected cases should present, as much as possible, uniformity. Benign cases, as well as those most severe cases, should be excluded (the latter for their need to receive additional medication) ;

6) All cases should be lepromatous, excluding at once those of tuberculoid-type in reaction.

Two groups of twenty patients each were studied, treated respectively with the active substance and the placebo.

After comparing results, it was found that there was no significant difference between both groups.

CONCLUSÕES

Em que pesem as numerosas referências favoráveis à ação dos antimaláricos no tratamento da R.L., uma pesquisa mais rigorosa não conseguiu comprovar aquêles resultados, quando se lançou mão do Sulfato de Hidroxicloroquina.

RESUMO

O presente trabalho aborda o tratamento sintomático da Reação Leprótica pelo Sulfato de Hidroxicloroquina.

Especial atenção foi dedicada às normas que devem reger as pesquisas terapêuticas relacionadas com a Reação Leprótica.

O autor considera que as seguintes normas devem ser respeitadas:

1 — Deve sempre existir um grupo "Contrôle", tratado com placebo idêntico à droga usada.

2 — Todos os pacientes devem ser internados.

3 — A experiência deve ser conduzida "às cegas", evitando assim a influência psicológica que o médico possa ter sobre o doente. Isto é alcançado quando o pesquisador desconhece qual o grupo tratado e qual o grupo controle.

4 — Nenhum outro medicamento deve ser usado, afim de não perturbar o rigorismo da pesquisa. Nem mesmo antitérmicos ou analgésicos, vitaminas, soluções endovenosas, etc., devem ser usados.

5 — Os doentes escolhidos devem apresentar um quadro tanto quanto possível uniforme. Excluem-se os casos leves, bem como os demasiadamente severos que comprometem o estado geral (estes por não poderem prescindir da medicação de "sustentação").

6 — Todos os casos devem ser lepromatosos, excluindo-se desde logo os tuberculóides reacionais.

Foram estudados dois grupos com vinte doentes em cada um, um dos quais recebeu a substância ativa e o outro serviu de testemunho, recebendo placebo idêntico à droga usada.

Após a comparação de resultados, verificou-se não ter havido diferença significativa entre ambos os grupos.

BIBLIOGRAFIA

1. AGUAS, J. T. de las & PRATS, J. G. — El difosfato de cloroquina en el tratamiento de las leproreacciones. Acta Leprol. (13): 30-46, 1963.
2. ALCANTARA, S. V. — Tratamiento de los estados reaccionales de la lepra, con cloroquinas. Tese. Fac. Med. Univ. Nac. Auton. Mexico, 1960.
3. CAP, J. — Therapy (Discussion) Trans. VII Int. Cong. Leprol., Tokyo, 1958, p. 336.
4. CASALS, D. A. — El Camoquin en la reaction leprosa. Rev. Sif. Lep. Derm. 13 (1): 19-38, 1957.
5. JOB, C. K. — Treatment of lepra reaction with chloroquine. J. Christ. Med. Ass. India 35 (3): 184.190, 1960.
6. MACOTELA, E. — Reaction leprosa. Su tratamiento con cloroquina. Dermatologia (Mexico) 3 (3): 238-242, 1959.

7. MELAMED, A. J. — Estado actual del tratamiento de la "lepra-reaccion" lepromatosa. *Leprologia* 6 (1) 61-74, 1961.
8. MERKLEN, F. P. — Therapy (Discussion) Trans. VII Int. Cong. Leprol., Tokyo, 1958, p. 336.
9. MERKLEN, F. P. & RIOU, M. V. — Essai de la Nivaquine dans le traitement de la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.* 50 (6): 888-895, 1957.
10. MERKLEN, F. P. & RIOU, M. V. — La cloroquine dans le traitement des poussées réactionnelles hansèniennes. *Presse Med.* 66 (43): 984, 1958.
11. MERKLEN, F. P. & RIOU, M. V. — Le Sultirène, médicament anti-hansènién, et la Nivaquine, médicament anti-inflammatoire, dans les poussées réactionnelles de la lépre. *Presse Med.* 69 (32): 1947, 1961.
12. PFALTZGRAFF, R. E. — Factors associated with reactional states in leprosy with special reference to malaria. *Leprosy Rev.* 31 (4):283-285, 1960.
13. PRENDES, M. A. G., FERNANDEZ, C. V. & BAEZ, R. C. — La Atebrina en el tratamiento de la reaccion leprotica. *Rev. Sif. Lepr. Derm.* II (2) 10, 1955.
14. PRENDES, M. A. G., FERNANDEZ, C. V. & BAEZ, R. C. — La Atebrina en el tratamiento de la reaccion leprotica. *Bol. Soc. Cub. Derm. Sif.* 12 (3): 194, 1955.
15. RAMANUJAM, K. — A report of the use of chloroquine sulphate in lepra reaction. *Leprosy Rev.* 31 (2):104-109, 1960.
16. RAMU, G. — A preliminary trial of chloroquine diphosphate in lepra reaction. *Leprosy Rev.* 31 (1): 57, 1960.
17. RAMU, G. — Reaction in leprosy. *Leprosy Rev.* 32 (3) 224, 1961.
18. RUBIO, J. B. — Reaction states. Trans. Symposium Res. Leprosy. Baltimore, 1961, p. 25-27.
19. THANGARAJ, R. H. — Camoquim in the treatment of acute lepra reaction. *Leprosy Rev.* 30 (2): 106-107, 1959.
20. WILKINSON, F. F., FERRER, J. & FALCIANI, S. J. — Antipaludicos de sintesis y otros antiparasitarios en el tratamiento de la reaccion leprotica lepromatosa tipo eritema nudoso. *Leprologia* 7 (1):72-76, 1962.