



Malária – Protocolo Diagnóstico e Terapêutico

Secção de Infecçiology Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Resumo

Cerca de 40% da população mundial vive em áreas de risco de malária. Endémica em mais de 100 países, onde continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade, atinge sobretudo crianças até aos cinco anos de idade. Nos países não endémicos, a população de risco é a dos viajantes, em especial, os que se deslocam para a África ao sul do Sara. A terapêutica específica e a quimioprofilaxia baseiam-se no padrão das resistências do *Plasmodium* aos antimaláricos, pelo que deve ser orientada de acordo com um conhecimento epidemiológico actualizado. Apresentam-se as recomendações actuais para o diagnóstico, tratamento e prevenção da malária em idade pediátrica, propondo um protocolo de actuação em Pediatria.

Palavras-chave: *Plasmodium*, malária, antimaláricos, quimioprofilaxia, crianças.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):205-9

Malaria – Diagnostic and Therapeutic Protocol

Abstract

Malaria is endemic throughout more than 100 countries. Nearly 40% of the world's population is at risk. It remains a major cause of death in much of the world, especially in children. The treatment of malaria has to keep pace with the evolution of resistance acquired by *Plasmodium*. A review of the most recent guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of malaria is presented, suggesting a protocol for children.

Key-words: *Plasmodium*, malaria, antimalarial drugs, prevention, children.

Acta Pediatr Port 2006;37(5):205-9

Introdução

A malária ou paludismo é uma parasitose provocada pelo protozoário intracelular *Plasmodium* (*P.*), e é transmitida ao homem pela picada do mosquito *Anopheles*. Existem quatro

espécies de *Plasmodium* que infectam o homem: *P. vivax* (o mais frequente), *P. falciparum* (o mais virulento), *P. ovale* e *P. malariae*. *P. falciparum* predomina em África, Haiti e Nova Guiné. *P. vivax* é mais frequente no Bangladesh, América Central, Índia, Paquistão e Sri Lanka. No Sudeste Asiático, América do Sul e Oceânia são comuns as espécies *P. vivax* e *P. falciparum*. *P. ovale* encontra-se sobretudo em África¹⁻⁷.

A malária é endémica em mais de 100 países e atinge cerca de 40% da população mundial. Estima-se que, anualmente, ocorram 300 a 500 milhões de casos de malária e 1,5 a 2,7 milhões de mortes em crianças com idade inferior a cinco anos⁸.

Nas últimas décadas, a resistência do parasita aos antimaláricos tem aumentado de forma significativa^{1,9}, o que torna difícil a prevenção e tratamento, em especial, no caso da malária por *P. falciparum*.

Nos países ocidentais, incluindo Portugal, os casos de malária, maioritariamente por *P. falciparum*¹⁰⁻¹², são observados em imigrantes ou em viajantes provenientes de áreas endémicas. De facto, anualmente, cerca de 125 milhões de pessoas viajam de áreas não endémicas para áreas endémicas de malária. A migração de pessoas no sentido inverso, sobretudo para a Europa, também não pára de aumentar².

Apresentam-se as recomendações actuais para o diagnóstico, tratamento e prevenção da malária em idade pediátrica e propõem-se um protocolo de actuação.

Diagnóstico

O diagnóstico de malária baseia-se em três pontos fulcrais: história epidemiológica, quadro clínico e diagnóstico laboratorial (Quadro I).

1 - História epidemiológica: área de proveniência, história de viagens recentes a zonas endémicas, tratamento ou profilaxia efectuados e antecedentes de episódios anteriores devem ser investigados na anamnese. Mesmo a permanência durante apenas algumas horas num aeroporto de uma área endémica pode ser significativa. É importante relembrar todas as formas de contágio

Recebido: 2.10.2006

Correspondência:

Secção de Infecçiology Pediátrica
da Sociedade Portuguesa de Pediatria
E-mail: grocha@hpc.chc.min-saude.pt

Quadro I – Diagnóstico de malária.

<p>1. História epidemiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Área de proveniência - Episódios anteriores - Tratamento ou profilaxia <p>2. Quadro clínico (na criança pode ser atípico): Se está doente e vem de zona endémica deve efectuar a pesquisa de Plasmódio*</p> <p>3. Laboratório**:</p> <p>3.1. Teste rápido (Optimal®, Parasight®)</p> <p>3.2. Gota espessa</p> <p>3.3. Esfregaço de sangue periférico</p> <p>Legenda: * Considerar até um ano após o regresso; ** Se negativo, realizar no mínimo três pesquisas, com intervalo de 12 horas, para se poder excluir o diagnóstico.</p>
--

(ex. antecedentes de transfusão sanguínea); no caso do recém-nascido, ter em conta a possibilidade de transmissão vertical.

2 - Quadro clínico: a clássica febre periódica, com calafrio e sudorese profusa não é frequente na criança pequena. Assim, o índice de suspeita tem de ser elevado e deve considerar-se o diagnóstico de malária em qualquer criança com febre que surja até um ano após o regresso de uma zona endémica. Em crianças mais velhas, o quadro clínico pode ser mais típico ³.

3 – Diagnóstico: o diagnóstico definitivo é estabelecido pela demonstração do parasita no sangue periférico. Devem ser examinados esfregaços em gota fina e em gota espessa. A **gota espessa** permite um diagnóstico rápido. A **gota fina** permite a identificação do parasita, a contagem de eritrócitos infectados e é útil no seguimento da resposta ao tratamento. O diagnóstico só deve ser excluído após um mínimo de três pesquisas negativas, com intervalo de 12 horas. Actualmente, na maioria dos laboratórios estão disponíveis **testes rápidos** tipo *dipstick* para identificação de *P. falciparum* no sangue (ex.: *OptiMal*®, *ParaSight F*®). Possibilitam um diagnóstico rápido, fácil de executar e com elevada sensibilidade e especificidade. Não são úteis, no entanto, para o seguimento da resposta terapêutica, pelo que **nunca se pode dispensar o esfregaço de sangue periférico** ⁴⁻⁶.

Terapêutica ⁷⁻²⁹**Regras Gerais:**

A escolha do antimalárico depende da **espécie** de plasmódio suspeito ou confirmado, da **gravidade** do quadro clínico, do **padrão de resistência** da área onde a infecção foi adquirida e da realização de **quimioprofilaxia** ou **tratamentos anteriores**.

A incidência e o padrão de resistência em cada área podem ser actualizados consultando os sítios da Organização Mundial da Saúde (www.wpro.who.int/health_topics/malaria/) e *Centers for Diseases Control and Prevention* dos Estados Unidos da América (<http://www.cdc.gov/malaria/>) (Quadro II).

Para a avaliação da gravidade clínica, considera-se malária grave a presença de uma das alterações listadas no Quadro III ⁷. Sempre que possível, e se não existirem manifestações de doença grave, a terapêutica deve ser administrada por via oral.

Quadro II – Distribuição da resistência por *P. falciparum*.

<p>Áreas sem resistência: América Central a Oeste do Canal do Panamá, Haiti, República Dominicana, México e a maior parte do Médio Oriente</p> <p>Áreas com resistência (endémicas): Todas as outras.</p>

Quadro III – Manifestações clínicas de malária grave.

<ul style="list-style-type: none"> - Alteração do estado de consciência - Malária cerebral (sem reacção à dor) - Convulsões - Dificuldade respiratória - Edema pulmonar - Choque - Hemorragia/ CID - Icterícia - Hiperpirexia (>40° C) - Acidose metabólica - Hipoglicémia - Anemia normocítica grave (<5g/dl) - Hematúria macroscópica - Insuficiência renal - Hiperparasitémia (> 5% ou > 250 000 parasitas/ul)

Os efeitos secundários dos antimaláricos e eventuais contra-indicações devem ser tidos em atenção. Uma revisão acerca da toxicidade dos antimaláricos foi recentemente publicada ²¹.

I. Malária grave por *Plasmodium falciparum* ²²⁻²⁷

Na malária grave não se deve realizar monoterapia (Quadro IV). O quinino é o antimalárico de eleição, associado a clindamicina ou doxiciclina. A potencial cardiotoxicidade do quinino requer administração por infusão endovenosa, com monitorização electrocardiográfica contínua. As taxas de infusão devem ser reduzidas se o intervalo QT estiver prolongado > 25% acima do valor de base ¹³.

A monitorização clínica e laboratorial inclui a monitorização dos parâmetros vitais, o registo de diurese e avaliação de eventuais complicações como hipoglicémia, desidratação, edema agudo do pulmão e convulsões. A resposta parasitológica ao tratamento é avaliada pela pesquisa diária da parasitémia (Quadro V). Recentemente, em áreas de resistência ao quinino como o Sudeste Asiático os derivados da artemisinina (ex. artesunato) têm-se revelado superiores ²⁸, no entanto estes fármacos não estão disponíveis na Europa.

Nos casos muito graves com hiperparasitémia é lícito considerar a possibilidade de realização de exsanguíneo-transfusão de acordo com alguns critérios (Quadro VI). No entanto, uma metanálise realizada recentemente refere que a exsanguíneo-transfusão não parece aumentar a sobrevida na malária grave, mas a experiência ainda é limitada e são necessários mais estudos para se concluir de forma definitiva acerca dos eventuais benefícios desta técnica ¹⁶.

II. Acesso simples por *P. falciparum* resistente à cloroquina

Nas áreas endémicas (Quadro II), que se caracterizam por resistência do *P. falciparum* à cloroquina, o quinino é o fármaco de primeira linha (Quadro VII). A mefloquina não deve ser utilizada após quimioprofilaxia com mefloquina nem

Quadro IV – Terapêutica da malária grave por *P. falciparum*.

<p>1. Tratamento de base:</p> <p style="text-align: center;">Nunca monoterapia na malária grave!</p> <p>Duração total do tratamento: 7 dias</p> <p>quinino-cloridrato:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via endovenosa. 1ª Dose: 20 mg/kg/dose diluído em SG 5% para 2mg/ml (perfusão de 4 h) - Dose de manutenção (8 a 12 h após o início terapêutico): 10 mg/kg/dose de 8/8h (perfusão de 4 h) - obrigatória monitorização cardio-respiratória durante a perfusão; - Não dar dose de impregnação se 24h antes, o doente tomou quinino, quinidina ou mefloquina; - Passar a 5-7 mg/kg/dose se via ev mais de 48 h; - Passar a via oral 10 mg/kg/dose de 8/8 h, assim que houver tolerância oral. <p>+</p> <p>clindamicina</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 a 40 mg/kg/dia (até 2700 mg/dia), ev, de 8/8h, durante 7 dias. <p>ou</p> <p>+</p> <p>doxiciclina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos dispersíveis pela SNG - 3 mg/kg/dia (até 100 mg) como dose única diária, durante 7 dias (>8 anos de idade).
<p>2. Terapêutica de suporte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hidratação (Atenção! Risco de edema agudo do pulmão). - Aporte adequado de glicose (Atenção! Risco de hipoglicémia). <p>b - Se convulsões: fenobarbital.</p>

Quadro V – Monitorização clínica e laboratorial.

<ul style="list-style-type: none"> - Monitorização cardio-respiratória - Tensão arterial - Diurese - Exames complementares de diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> Pesquisa de Plasmódio (1x/dia) Hemograma, Coagulação CPK, glicémia, ionograma, calcémia Gasimetria Função renal, função hepática ECG (se alterações no monitor CR) Radiografia de tórax Exame sumário de urina Ponderar punção lombar

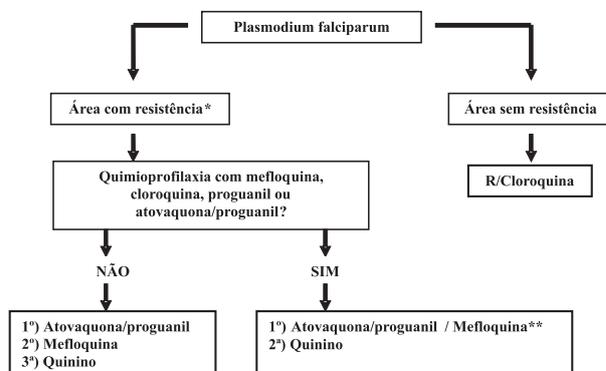
Quadro VI – Critérios para exsanguíneo-transusão⁶.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Parasitémia > 30% independentemente da clínica 2. Parasitémia > 10 % e doença grave 3. Parasitémia > 10 % e falha na resposta ao tratamento após 12-24h

associada ao quinino, por aumentar o seu potencial cardiotoxico (Figura 1). Recentemente, uma metanálise sugere que a atovaquona-proguanil é mais efectiva que a mefloquina no tratamento da malária não complicada²⁹. Também, nos acessos simples por *P. falciparum* resistente os derivados da artemisinina, se disponíveis, são efectivos³⁰.

Quadro VII – Antimaláricos no tratamento dos acessos simples.

<p>quinino - sulfato</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oral (via endovenosa, só se a via oral não estiver disponível): - Dose de impregnação 15-20 mg/kg e depois 10 mg/kg/dose de 8/8 horas, durante 7 dias - Dose máxima diária = 1800 mg - Não dar dose de impregnação ev se 24h antes, o doente tomou quinino, quinidina ou mefloquina <p>atovaquona/proguanil (Malarone®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oral, em uma dose diária, <ul style="list-style-type: none"> - 21-30 kg 2 cp adulto (200 mg) três dias - 5-8 kg 1/2 cp adulto (50 mg) - 31-40 3 cp adulto (300 mg) - 9-10 kg 3/4 cp adulto (75 mg) - 41 kg 4 cp adulto (400 mg) - 11-20 kg 1 cp adulto (100 mg) <p>mefloquina (Mephaquin®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oral: 15 mg/kg/dia em dose única ou 15 mg/kg/dia + 10 mg/kg no dia seguinte - Dose máxima total = 1500 mg <p>cloroquina (Resoquina®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Via oral: 1ª dose de 10 mg/kg e seguintes de 5 mg/kg (4 doses: 0, 6, 24 e 48 h) - Via endovenosa (se não for possível via oral) de 10 mg/kg de 8/8 h (diluída 1mg/1ml).
--



* Sudeste Asiático, África Oriental e Baía do Amazonas: Associar ao quinino a clindamicina ou a doxiciclina (esquema equivalente ao da malária grave)

** Em função da profilaxia

Figura 1 – Algoritmo terapêutico dos acessos simples por *Plasmodium falciparum*.

III. Acesso simples por *Plasmodium falciparum* sensível à cloroquina

A cloroquina é barata, bem tolerada, fácil de administrar e continua a ser o antimalárico indicado no tratamento de *P. falciparum* sensível à cloroquina. Caso não seja possível a via oral, o quinino é o fármaco parentérico de escolha a utilizar.

IV. Malária por *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*

Estas espécies raramente causam doença grave e sempre que for necessária a hospitalização, o tratamento deve ser semelhante àquele utilizado para *P. falciparum* (Quadro IV). A maior parte dos protocolos ainda recomenda o tratamento dos episódios simples com um curso de três dias de cloroquina¹³.

Os doentes com malária por *P. vivax* ou *P. ovale* devem efectuar duas semanas de tratamento com primaquina para erradicar os hipnozoítos hepáticos. Este deve ser iniciado o mais breve possível, de preferência, em simultâneo. Previamente é necessário excluir a existência de défice grave de glicose-6-fosfato-desidrogenase, na presença do qual a primaquina está contraindicada (quadro VIII).

Quadro VIII – Terapêutica dos acessos simples por *P. vivax* e *P. ovale*.

Terapêutica igual ao acesso simples de <i>P. falciparum</i> sensível, seguido de:
+
primaquina
– Via oral, 0,3 mg/kg/24h, durante 14 dias.

V. Terapêutica combinada antimalárica¹⁴

O conceito de terapêutica combinada refere-se à utilização sinérgica de dois fármacos antimaláricos com dois modos de acção independentes e dois alvos diferentes no parasita, com o objectivo de aumentar a eficácia do tratamento, evitar recidivas e o aparecimento de resistências. Em áreas com elevado índice de resistência do plasmódio à cloroquina, nomeadamente Sudeste asiático e África Sub-Sahariana, este tipo de terapêutica tem vindo a suscitar particular interesse. As associações que incluem derivados da artemisinina têm demonstrado uma maior eficácia embora, actualmente, não estejam disponíveis em Portugal.

Seguimento

Após o tratamento, as crianças devem ser referenciadas a uma Consulta de Infecçologia Pediátrica, sendo necessário **repetir a pesquisa de *Plasmodium* ao 14º e 28º dia.**

Prevenção

A forma mais eficaz de prevenção da malária quando se viaja para uma área endémica é a prevenção da picada de insecto (Quadro IX). Para quimioprofilaxia podem ser usados vários fármacos em função do local de destino, da duração e das características individuais do viajante (Quadro X). Os esquemas profiláticos que incluem a cloroquina e a mefloquina devem ser iniciados uma a três semanas antes e mantidos até quatro semanas após estadia em zona endémica. No caso da

Quadro IX – Prevenção da picada de insecto.

1. Aplicar repelente de insectos nas áreas de pele exposta (DEET)*
2. Usar camisola de manga comprida e calças, de preferência tratadas com insecticida
3. Aumentar a precaução durante o período nocturno
4. Dormir sob redes antimosquiteiras, de preferência tratadas com insecticida
5. Pulverizar regularmente o quarto com insecticida
Legenda: *concentrações até 10% dos 6 aos 12 meses de vida

Quadro X – Quimioprofilaxia da malária por *P. falciparum*.

1. <i>P. falciparum</i> resistente à cloroquina.	
atovaquona/proguanil (Malarone®)	
11-20 kg	1/4 cp adulto (25 mg)/dia
21-30 kg	1/2 cp adulto (50 mg)/dia
31-40 kg	3/4 cp adulto (75 mg)/dia
> 41 kg	1 cp adulto (100 mg)/dia
mefloquina (Mephaquin®): 5 mg/kg/semana ou	
5-9 kg	1/6 comp/sem
10-19 kg	1/4 comp/sem
20-30 kg	1/2 comp/sem
31-45 kg	3/4 comp/sem
>45 kg	1 comp/sem
Contraindicações: epilepsia, convulsões, doença psiquiátrica e patologia cardíaca.	
doxiciclina	
1,5 mg/ kg/ dia	
Contraindicações: crianças com idade < 8 anos	
cloroquina + proguanil	
5 mg/kg/semana	
+	
< 2 anos	50 mg/dia
2-6 anos	100 mg/dia
7-10 anos	150 mg/dia
> 10 anos	200 mg/dia
2. <i>P. falciparum</i> sensível à cloroquina.	
cloroquina	
5 mg/kg/semana	

atovaquona/proguanil recomenda-se o seu início um dia antes da viagem para zona endémica até sete dias após o regresso.

A duração exacta da quimioprofilaxia em viajantes de longa duração não está estabelecida^{31,32}. Nos Estados Unidos, em adultos, a mefloquina e a combinação atovaquona/proguanil não têm limite de tempo pré-determinado para o seu uso como profilático. Na ausência de efeitos secundários importantes, os dados disponíveis sugerem que, em adultos, a mefloquina poderá ser usada até três anos e a combinação atovaquona/proguanil até seis meses. No entanto, em crianças a experiência é menor e a duração não está bem estabelecida.

Consenso aprovado em Setembro de 2006, pela Direcção da Secção de Infecçologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria.

Protocolo elaborado por:

Cláudia Sales dos Santos - Departamento de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca, Amadora.

Maria João Brito - Departamento de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca, Amadora.

Luís Varandas - Instituto de Higiene e Medicina Tropical e Unidade de Infecçologia do Hospital de D. Estefânia, Lisboa.

Agradecimentos

Ao Dr. Kamal Mansinho e Professor Saraiva da Cunha, pelas sugestões pertinentes.

Nota da Direcção da Secção de Infecçologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria:

Embora se reconheça que os derivados da artemisinina não estão disponíveis em Portugal, a Secção de Infecçologia Pediátrica (SIP) considera que estes fármacos não podem ficar ausentes numa proposta de tratamento para a malária. A importância destes medicamentos, leva a SIP a reforçar a necessidade da sua comercialização a breve prazo.

Referências

- Williams HA, Roberts J, Kachur SP, Barber AM, Barat LM, Bloland PB *et al.* Malaria surveillance: US, 1995. *MMWR CDC Surveill Summ* 1999;48:1-23.
- World Tourism Organization: [http://www.world-tourism.org]
- Krause PJ. Malaria (Plasmodium). In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004:1140-3.
- Mehta NP. Malaria. [http://www.emedicine.com]. Last updated June 23, 2004.
- Guerin PJ, Olliaro P, Nosten F, Druilhe P, Laxminarayan R, Binka F *et al.* Malaria: current status of control, diagnosis, treatment and a proposed agenda for research and development. *Lancet Infect Dis* 2002;2:567-73.
- Palmer CJ, Bonilla JA, Bruckner DA, Barnett ED, Miller NS, Haseeb MA *et al.* Multicenter study to evaluate the OptiMal[®] test for rapid diagnosis of malaria in U.S. hospitals. *J Clin Microbiol* 2003;41:5178-82.
- WHO. Guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization. Geneva, 2006.
- WHO 2000. WHO expert committee on malaria. Technical Report Series 892. World Health Organization. Geneva, Switzerland.
- Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002;2:209-18.
- Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985–95): trends and perspectives. *Bull WHO* 1999;77:560-6.
- Jelinek T, Schulte C, Behrens R, Grobusch MP, Coulaud JP, Bisoffi Z *et al.* Imported falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European Network on Surveillance of Imported Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2002, 34:572-6.
- Leder K, Black J, O’Brin D, *et al.* Malaria in travelers: a review of the Geosentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2004;39:1104-12.
- John CC. Drug treatment of malaria in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:649-52.
- World Health Organization. Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a WHO Technical Consultation. Geneva, 4-5 April 2001.
- Singhal T. Management of severe malaria. *Indian J Pediatr* 2004;71:81-8.
- Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;34:1192-8.
- Bavdekar SB, Nadkarni UB, Desmukh CT. Treatment of malaria in children. *J Postgrad Med* 1996;42(4):115-20.
- Maitland K, Makanga M, Williams TN. Falciparum malaria: current therapeutic challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:405-12.
- White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996;335:800-6.
- American Academy of Pediatrics. Malaria. Red Book 26th edition. 2003.
- Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf* 2004;27:25-61.
- Maitland K, Nadel S, Pollard AJ, Williams TN, Newton CR, Levin M. Management of severe malaria in children: proposed guidelines for the United Kingdom. *BMJ* 2005;331:337-43.
- Maitland K, Pamba A, Newton CR, Levin M. Response to volume resuscitation in children with severe malaria. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:426-31.
- Maitland K. How Do We Treat Children With Severe Malaria? in Pollard AS, Finn A. Hot Topics in Infection and Immunity in Children III. 2006 Springer, USA. 9-22.
- Imbert P, Gendrel D. Traitement du paludisme chez l’enfant: 2. Paludisme grave. *Med Trop (Mars)* 2002;62:657-64.
- Imbert P, Gendrel D. Traitement du paludisme chez l’enfant: 1. Paludisme non compliqué. *Med Trop (Mars)* 2002;62:554-60.
- Saissy JM, Rouvin B, Koulmann P. Le paludisme grave en réanimation. *Med Trop (Mars)* 2003;63:258-66.
- Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:717-25.
- Osei-Akoto A, Orton L, Owusu-Ofori SP. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4):CD004529.
- Ashley EA, White NJ. Artemisinin-based combinations. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:531-6.
- Knobloch J. Long-Term Malaria Prophylaxis for Travelers. *J Travel Med* 2004;11:374-8.
- Hughes C, Tucker R, Bannister B, Bradley DJ, Health Protection Agency Advisory Committee on Malaria Prevention for UK Travelers. Malaria prophylaxis for long-term travellers. *Commun Dis Public Health* 2003;6:200-8.