

Reactivation of Latent *Plasmodium ovale* Infection

Reativação de Infecção Latente por *Plasmodium ovale*

Ana Rafaela Ribeiro¹ , Ana Carolina Lemos¹ , Maria Inês Risto¹ , Nuno Moreira Santos¹ , Andreia Vilas-Boas¹ 

Abstract:

Malaria remains the most significant parasitic disease in tropical and subtropical regions. With increasing travel and migration, malaria must be considered in cases of fever in returning travelers. *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* can persist in the liver as dormant hypnozoites, reactivating years later if untreated.

We report a case of a 41-year-old Portuguese military patient who developed *P. ovale* malaria two years after a mission in the Central African Republic. He was successfully treated with artemether-lumefantrine combined with primaquine.

Diagnosing recurrent malaria in travelers returning from non-endemic regions can be challenging. Reactivation of latent infections complicates both clinical assessment and public health responses. Clinicians must be aware of this clinical scenario to improve diagnostic accuracy in these patients.

Keywords: Malaria; *Plasmodium ovale*; *Plasmodium vivax*; Recurrence.

Resumo:

A malária é a mais importante das parasitoses nas regiões tropicais e subtropicais. As migrações e o turismo tornam-na num diagnóstico a considerar nos casos de febre do viajante. As espécies *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale* podem permanecer latentes no fígado durante anos, como hipnozoítos. Sem o tratamento adequado, o hipnozoíto pode reativar com manifestação clínica da malária.

Descrevemos o caso de um paciente português de 41 anos, militar, que desenvolveu infecção por *P. ovale* 2 anos após missão na República Centro-Africana. Instituída terapêutica com arteméter e lumefantrina, complementada com primaquina, com evolução clínica favorável.

O diagnóstico de malária por espécies recidivantes em viajantes que retornam a países não endêmicos pode ser um desafio. A reativação de infecção latente por *Plasmodium* deve ser considerada na abordagem de doentes com febre mesmo anos após viagens para áreas endémicas.

Palavras-chave: Malária; *Plasmodium ovale*; *Plasmodium vivax*; Recidiva.

Pontos-chave

1. Após infecção inicial, as espécies *P. vivax* e *P. ovale* podem permanecer latentes no fígado durante anos, num estadio do seu ciclo de vida conhecido como hipnozoíto.
2. Sem o tratamento adequado, o hipnozoíto pode reativar e iniciar novamente a esquizogonia hepática e sanguínea com manifestação clínica da malária.
3. A primaquina e a tafenoquina são os únicos fármacos eficazes contra os hipnozoítos.

Introdução

A malária é a mais importante das parasitoses nas regiões tropicais e subtropicais. De acordo com o relatório da Organização Mundial de Saúde sobre a malária de 2024, em 2023, houve cerca de 263 milhões de casos e 597 000 mortes devido a malária em todo o mundo, sendo que a maioria dos casos e mortes ocorreram na África Subsaariana.¹

Nos países não endémicos, os casos diagnosticados representam casos importados. As migrações, o turismo e o aumento da resistência aos antimaláricos tornam-na num diagnóstico a considerar nos casos de febre do viajante.²

A transmissão ocorre pela picada da fêmea do mosquito Anopheles, resultando em infecção de eritrócitos por protozoários do género *Plasmodium*, e mais raramente, pela exposição a produtos sanguíneos infetados ou transmitida ao feto durante a gestação. O período de incubação varia entre 7 e 30 dias. A apresentação clínica clássica envolve episódios de febre recorrente, que variam em periodicidade de acordo com a duração do estadio eritrocítico do plasmódio infetante, geralmente entre 48 a 72 horas. O exame microscópico do esfregaço de sangue em gota fina ou em gota espessa é atualmente o *gold standard* para identificação do plasmódio, permitindo a determinação da espécie e a quantificação da parasitemia.³

As espécies do plasmódio que afetam humanos são *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*. As espécies *P. vivax* e *P. ovale* têm a particularidade de ter um

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital Luz Arrábida, Vila Nova de Gaia, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.470>

estadio do seu ciclo de vida denominado hipnozoíto que é capaz de permanecer latente no fígado durante anos após a infecção inicial, permanecendo o hospedeiro assintomático. Sem o tratamento adequado, o hipnozoíto pode reativar e iniciar novamente a esquizogonia hepática e sanguínea com manifestação clínica da malária.^{3,4}

Descrevemos o caso de um paciente português internado no nosso serviço que desenvolveu infecção por *P. ovale* após 2 anos sem exposição de risco a malária.

Caso Clínico

Homem de 41 anos, militar, sem comorbilidades conhecidas. Internado por febre vespertina, com temperatura máxima de 40°C, com início 2 semanas antes e recorrência de 48/48 horas. Sem clínica focalizadora de infecção e assintomático entre picos febris. Cumpriu 3 dias de prednisolona na dose 1 mg/kg/dia em ambulatório, sem resolução da febre.

Na anamnese referência a missão na República Centro-Africana durante 8 meses, 2 anos antes, na qual fez profilaxia anti-malária com doxiciclina – toma diária durante a permanência na República Centro-Africana e nas 4 semanas após o regresso. Nesta missão teve febre que resolveu sem tratamento ou investigação adicional, tendo sido interpretada pelo próprio doente como infecção SARS-CoV-2, atendendo à situação pandémica que se vivia. De salientar que o doente, nos 2 anos seguintes, realizou apenas uma viagem para fora de Portugal, para o sul de Espanha com duração de 2 semanas, 2 meses antes da admissão hospitalar. Sem história de transfusões de sangue ou hemoderivados.

À admissão, sem alterações relevantes ao exame físico além da febre alta com repercussão no estado geral, nomeadamente sem adenopatias ou alterações cutâneas. O estudo analítico apresentava elevação de proteína C reactiva, trombocitopenia, fosfatase alcalina 1,24 vezes acima do limite superior da normalidade e gamaglutamil transferase 3,6 vezes acima do limite superior da normalidade, sem hiperbilirrubinemia. Realizou tomografia toraco-abdomino-pélvica que documentou hepatoesplenomegalia, sem outras alterações. As culturas de sangue e urina, serologias víricas e pesquisa de zoonoses foram negativas.

Atendendo ao padrão de febre e contexto epidemiológico, foram realizadas a pesquisa de *Plasmodium* por teste rápido imunocromatográfico, que foi negativa, e a pesquisa de plasmódio em gota espessa, que permitiu a identificação de *P. ovale*, com parasitemia 0,3%. O resultado foi confirmado por análise molecular baseada na reação em cadeia da polimerase.

O doente cumpriu tratamento antimalárico esquizonticida com arteméter e lumefantrina durante 3 dias. Após exclusão de défice de glicose-6-fosfato desidrogenase, realizou 14 dias de primaquina para erradicação de formas latentes no fígado. Teve evolução clínica rápida e favorável, com apirexia desde o início do tratamento e resolução das alterações analíticas.

Discussão

No caso que descrevemos, o paciente apresentou exposição com risco de infecção por malária 2 anos antes do diagnóstico. Não obstante, a apresentação característica de febre com recorrência a cada 48 horas e a ausência de outro foco infeccioso evidente, suportaram a suspeita de malária, que se confirmou através da identificação microscópica de *P. ovale*. Denotamos que o doente referia também uma estadia no sul de Espanha 2 meses antes do início dos sintomas, na qual não é possível excluir em definitivo a exposição ao *Anopheles*. Contudo, dos casos de malária diagnosticados em Espanha, estima-se que apenas 0,8% sejam de contágio local, tornando esta hipótese menos provável.⁵

De entre as espécies de *Plasmodium* passíveis de causar doença, o *P. ovale* é das menos comumente diagnosticadas, apesar de ser endémico na África Subsaariana e sudeste asiático e vários estudos indicarem que a sua prevalência está a aumentar.^{6,7} A dificuldade no diagnóstico deve-se a várias razões: 1) tem um curso clínico leve, curto e frequentemente assintomático, sendo que complicações severas são raramente reportadas; 2) As densidades do parasita são geralmente mais baixas em comparação com outros *Plasmodium spp.*, uma vez que esta espécie infeta apenas eritrócitos jovens, o que pode dificultar a deteção por microscopia ótica; 3) As características morfológicas do *P. ovale* são semelhantes às do *P. vivax*, sendo facilmente esquecidos por microbiologistas menos experientes; 4) Os testes rápidos de antígeno têm baixa sensibilidade para esta espécie (22,2%); 5) A deteção molecular baseada na reação em cadeia da polimerase, apesar de permitir detetar o *P. ovale* em casos de baixa parasitemia, não está amplamente disponível.^{4,8-10}

Após invadirem os hepatócitos, os esporozoítos do *P. ovale* podem desenvolver-se em esquizontes ou permanecer latentes, sob a forma de hipnozoítos. Os hipnozoítos, podem, posteriormente, desenvolver-se em esquizontes maduros e libertar merozoítos que infetam os eritrócitos e causam início tardio ou recidiva da doença. O mecanismo de desenvolvimento dos esporozoítos em esquizontes ativos ou hipnozoítos dormentes é ainda desconhecido.^{3,4}

A reinfeção por *P. ovale* pode ocorrer mesmo após tratamento padrão com artemeter-lumefrantrina, atovaquona-proguanil ou cloroquina, uma vez que estes fármacos atuam apenas contra formas esquizontes. Neste sentido, a erradicação dos hipnozoítos hepáticos é fundamental para prevenir recaídas. A primaquina, administrada durante um período de 14 dias, e a tafenoquina, toma única, são os únicos fármacos eficazes contra os hipnozoítos. Pelo risco de anemia hemolítica, os doentes devem realizar o rastreio de défice de glicose-6-fosfato desidrogenase, antes de iniciarem o tratamento com estes agentes.¹¹

De realçar ainda que o paciente que descrevemos fez profilaxia anti-malária com doxiciclina, esquema que se revelou ineficaz apesar de devidamente cumprido. Os

esquemas de quimioprofilaxia que não incluam primaquina ou tafenoquina não atuam adequadamente sobre os hipnozoítos e, portanto, não evitam que ocorra novamente a esquizogonia hepática e sanguínea quando não há medicação profilática no sangue.¹²

A Organização Mundial de Saúde declarou Portugal como um país livre de transmissão de malária em 1973.¹³ Ainda assim, a importação de casos de regiões endêmicas, principalmente de países africanos, continua a ocorrer.¹⁴ Assim, pelo potencial de transmissão posterior, a existência de casos de reativação de infecção latente pode representar um problema no controlo e erradicação da malária, que acresce às dificuldades amplamente reconhecidas como o desenvolvimento de resistências aos antimaláricos, a logística de acesso a áreas remotas, a pobreza e a falta de recursos para prevenção e tratamento, as mudanças climáticas e a desflorestação que favorecem a proliferação do mosquito *Anopheles*.^{1,15,16}

Estima-se que a elevada carga global da doença seja reduzida com a criação de uma vacina que interrompa a transmissão da malária e que tal permita alcançar a ambiciosa meta de erradicação da malária até 2040.¹⁷ A Organização Mundial de Saúde aprovou até ao momento 2 vacinas para a prevenção de malária por *P. falciparum* – em 2021 a RTS,S/AS01, já incluída nos programas de vacinação infantil de 18 países africanos, e em 2023 a R21/Matrix-M, que começou a ser distribuída em 2024 e tem menor custo de produção.¹⁸ Vários estudos têm demonstrado que as vacinas administradas sazonalmente, isoladamente ou em associação à quimioprofilaxia têm impacto na redução da incidência de malária clínica não complicada, dos internamentos hospitalares por malária grave e das mortes por malária.¹⁹ Apesar dos resultados promissores destas vacinas, falta ainda monitorizar a duração da eficácia, avaliar o seu impacto na saúde pública e criar vacinas eficazes para espécies não *falciparum*. Ao arsenal de ferramentas para erradicar a malária acrescentam-se ainda os anticorpos monoclonais, com resultados favoráveis à sua utilização em ensaios de fase 1 e 2.²⁰

A malária é uma doença prevenível e tratável desde que diagnosticada atempadamente. A epidemiologia desta doença nas áreas não endêmicas é modificável pela presença do vetor e através da importação de casos dos países de maior incidência. A infecção por espécies não-*falciparum* é menos comum e pode apresentar cursos clínicos menos típicas, como a infecção latente. Torna-se assim fundamental a sensibilização dos clínicos para a malária como diagnóstico diferencial nos casos de síndrome febril, lembrando a mudança constante do mapa epidemiológico resultante da globalização e alterações climáticas, e a possibilidade de infecção latente, anos após exposição em viagem. ■

Prêmios e Publicações

Caso clínico apresentado sob a forma de poster com o título Um caso raro de reativação de infecção latente por *Plasmodium ovale*, no 16º

Encontro do Núcleo de Internos de Medicina Interna, 2023, Viana do Castelo.

Contributorship Statement

ARR, ACL, MIR, NMS, AVB – Writing of the manuscript, data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript.

All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição

ARR, ACL, MIR, NMS, AVB – Redação do manuscrito, análise e interpretação dos dados, revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2025. Reuse permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial reuse.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding Author / Autor Correspondente

Ana Rafaela Ribeiro - rafaelamarquesribeiro94@gmail.com

Praceta Henrique Moreira, 150, 4400-346 Vila Nova de Gaia, Portugal

Received / Recebido: 2025/07/12

Accepted / Aceite: 2025/12/18

Published online / Publicado online: 2026/03/05

Published / Publicado: 2026/03/05

REFERÊNCIAS

1. Venkatesan P. WHO world malaria report 2024. Lancet Microbe. 2025;101073. doi: 10.1016/j.lanmic.2025.101073.
2. Thwaites GE, Day NP. Approach to Fever in the Returning Traveler. N Engl J Med. 2017;376:548-60. doi: 10.1056/NEJMr1508435.
3. Buck E, Finnigan NA. Malaria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
4. Okafor CN, Finnigan NA. Plasmodium ovale Malaria. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
5. Velasco E, Gomez-Barroso D, Varela C, Diaz O, Cano R. Non-imported malaria in non-endemic countries: a review of cases in Spain. Malar J.

- 2017;16:260. doi: 10.1186/s12936-017-1915-8.
6. Mueller I, Zimmerman PA, Reeder JC. Plasmodium malariae and Plasmodium ovale-the "bashful" malaria parasites. Trends Parasitol. 2007;23:278-83. doi: 10.1016/j.pt.2007.04.009.
 7. Groger M, Fischer HS, Veletzky L, Lalremruata A, Ramharter M. A systematic review of the clinical presentation, treatment and relapse characteristics of human Plasmodium ovale malaria. Malar J. 2017;16:112. doi: 10.1186/s12936-017-1759-2.
 8. de Laval F, Oliver M, Rapp C, Pommier de Santi V, Mendibil A, Deparis X, et al. The challenge of diagnosing Plasmodium ovale malaria in travellers: report of six clustered cases in French soldiers returning from West Africa. Malar J. 2010;9:358. doi: 10.1186/1475-2875-9-358.
 9. Kotepui M, Masangkay FR, Kotepui KU, De Jesus Milanez G. Misidentification of Plasmodium ovale as Plasmodium vivax malaria by a microscopic method: a meta-analysis of confirmed P. ovale cases. Sci Rep. 2020;10:21807. doi: 10.1038/s41598-020-78691-7. P
 10. Tanizaki R, Kato Y, Iwagami M, Kutsuna S, Ujiie M, Takeshita N, et al. Performance of Rapid Diagnostic Tests for Plasmodium ovale Malaria in Japanese Travellers. Trop Med Health. 2014;42:149-53. doi: 10.2149/tmh.2014-07.
 11. Haston JC, Hwang J, Tan KR. Guidance for Using Tafenoquine for Prevention and Antirelapse Therapy for Malaria - United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68:1062-8. doi:10.15585/mmwr.mm6846a4
 12. DeVos E, Dunn N. Malaria Prophylaxis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
 13. Bruce-Chwatt LJ. Malaria eradication in Portugal. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1977; 71:232-40. doi: 10.1016/0035-9203(77)90014-1.
 14. A Ferrao, I Fronteira. The possibility of reintroduction of Malaria in Portugal: are Surveillance Systems doing enough? Eur J Public Health. 2018;28:cky213.227. doi: 10.1093/europub/cky213.227
 15. Sturrock HJ, Roberts KW, Wegbreit J, Ohrt C, Gosling RD. Tackling imported malaria: an elimination endgame. Am J Trop Med Hyg. 2015; 93:139-44. doi: 10.4269/ajtmh.14-0256.
 16. Rossati A, Bargiacchi O, Kroumova V, Zaramella M, Caputo A, Garavelli PL. Climate, environment and transmission of malaria. Infez Med. 2016; 24:93-104.
 17. Gates B, Chambers R. From aspiration to action: what will it take to end malaria? [Internet]; 2015 [consultado 9 maio 2025]. Disponível em: <http://endmalaria2040.org/>
 18. Mosquirix RTSS Malaria Vaccine [Internet]; 2023 [consultado 9 maio 2025]. Disponível em: <https://www.vax-before-travel.com/vaccines/mosquirix-rtss-malaria-vaccine>
 19. Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga RS, Diarra M, et al. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. N Engl J Med. 2021; 385(10):1005-17. doi:10.1056/NEJMoa2026330
 20. Kayentao K, Ongoiba A, Preston AC, Healy SA, Hu Z, Skinner J, et al. Subcutaneous Administration of a Monoclonal Antibody to Prevent Malaria. N Engl J Med. 2024; 390:1549-59. doi:10.1056/NEJMoa2312775