

A infecção por *Plasmodium berghei* aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica em camundongos

Fernanda Rosa da Silva Picanço¹, Mara Naime Tavares Silva¹, Everton Luiz Pompeu Varela¹, Sandro Percário¹

¹ Laboratório de Pesquisas em Estresse Oxidativo, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, Brasil (fernandarosaslv@gmail.com)

Resumo: A malária é uma doença tropical cuja patogênese envolve alterações no equilíbrio redox. Este estudo avaliou a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) em camundongos Swiss Webster por meio do ensaio com Azul de Evans. Os resultados demonstraram aumento do extravasamento do corante nos animais infectados, indicando comprometimento da BHE associado ao estresse oxidativo induzido pela infecção.

Palavras-chave: Estresse oxidativo; Malária; Azul Evans

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a malária é uma infecção de natureza tropical e que se configura como um importante problema de saúde pública em escala global. De acordo com o Relatório Mundial da Organização Mundial da Saúde, em 2024 foram estimados aproximadamente 282 milhões de casos de malária, resultando em cerca de 610 mil mortes (WHO, 2025). O *Plasmodium falciparum* está fortemente associado à malária cerebral (MC), a forma mais grave da doença (Gomes et al., 2022). Entre os fatores envolvidos em sua patogênese, destaca-se a produção excessiva de mediadores oxidativos no hospedeiro (Percário et al., 2012; Varela et al., 2025).

A BHE mantém a homeostase do sistema nervoso central e regula a passagem de substâncias para o cérebro (Goldim; Giustina; Petronilho, 2019). Durante a infecção por *Plasmodium berghei*, a resposta inflamatória e o estresse oxidativo aumentam a permeabilidade da BHE, favorecendo o desenvolvimento de lesões neurológicas (Ndunge; Kilian; Salman, 2022; Guimarães et al., 2025).

Assim, este estudo teve como objetivo avaliar a integridade da barreira hematoencefálica em camundongos infectados com *Plasmodium berghei* por meio do ensaio de extravasamento do Azul de Evans.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados camundongos *Mus musculus* Swiss Webster, mantidos no biotério do Laboratório de Pesquisas em Estresse Oxidativo (LAPEO), em condições controladas de temperatura (24 ± 2 °C) e ciclo claro/escuro de 12 horas. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais de Experimentação da Universidade Federal do Pará

(CEUA/UFPA) (nº de aprovação 4226311024). Para avaliar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, administraram-se 800 µL de azul de Evans a 1% por via intraperitoneal. Após 2 horas, os animais foram anestesiados, os cérebros removidos, pesados e incubados em dimetilformamida a 37 °C por 48 horas. A concentração do corante extraído foi determinada por espectrofotometria utilizando curva padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O aumento progressivo da concentração de Azul de Evans no tecido cerebral dos animais infectados indica comprometimento da barreira hematoencefálica já no 5º dia pós-infecção, intensificado no 10º dia ($p < 0,0001$). A observação macroscópica (Figura 2) corrobora os achados quantitativos, demonstrando maior acúmulo do corante no encéfalo dos animais infectados, evidenciando ruptura da integridade da BHE induzida pela infecção por *P. berghei*.

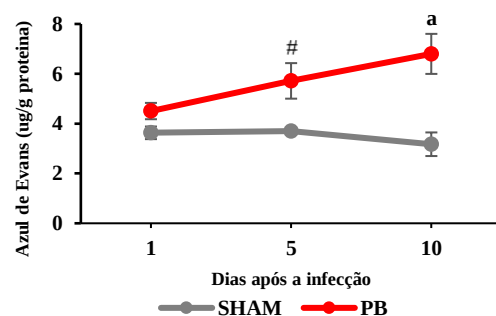


Figura 1. Permeabilidade da barreira hematoencefálica em animais infectados por *Plasmodium berghei* e não infectados. Pb: infectados

com *Plasmodium berghei* (10^7 hemácias); Sham: não infectados, Dia 5: # $p < 0,0001$ versus Sham; Dia 10: a $p < 0,0001$ versus Sham.

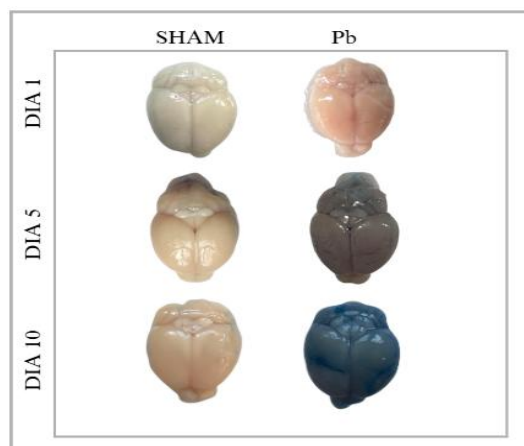


Figura 2. Observação da permeabilidade da barreira hematoencefálica de animais infectados por *Plasmodium berghei* e não infectados. Pb: infectados com *Plasmodium berghei* (10^7 hemácias); Sham: não infectados.

Com base nos resultados obtidos, observou-se aumento significativo da permeabilidade nos animais infectados, evidenciado pela maior concentração de Azul de Evans no tecido cerebral, a partir do 5º dia. Esse achado acompanhou a evolução da parasitemia e foi confirmado pela análise macroscópica dos cérebros corados.

Em condições fisiológicas, a BHE é altamente seletiva e impede a passagem de moléculas como o Azul de Evans (Goldim; Giustina; Petronilho, 2019). No entanto, o estresse oxidativo induzido pela infecção pode desencadear dano endotelial e inflamação neurovascular, comprometendo sua integridade. Tal ruptura é um fator determinante para o desenvolvimento da malária cerebral, forma mais grave da doença, caracterizada por edema, hipoxia tecidual e disfunção neurológica (Ndunge; Kilian; Salman, 2022; Guimarães *et al.*, 2025). Assim, os resultados reforçam a relação entre a evolução da infecção e o comprometimento da integridade da BHE.

CONCLUSÃO

Os resultados mostram que a infecção por *Plasmodium berghei* aumenta a permeabilidade da BHE, devido ao estresse oxidativo causado pela infecção, que se intensifica com a progressão da doença. Dessa forma, o estudo reforça a importância da avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica como ferramenta para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal do Pará (UFPA) e ao Laboratório de Pesquisas em Estresse Oxidativo (LAPEO) pelo apoio e pela infraestrutura disponibilizada para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- GOLDIM, Mariana Pereira de Souza; GIUSTINA, Amanda Della; PETRONILHO, Fabricia. Using evans blue dye to determine blood-brain barrier integrity in rodents. **Current protocols in immunology**, v. 126, n. 1, p. e83, 2019.
- GOMES, Antonio Rafael Quadros et al. Oxidative stress in malaria: potential benefits of antioxidant therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 11, p. 5949, 2022.
- GUIMARÃES, Mariana dos Santos et al. Evaluating the Antimalarial Potential of d- α -Tocopherol Polyethylene Glycol 1000 Succinate and α -Tocopherol, In Vivo Studies in Plasmodium berghei-Infected Mice and Molecular Docking Insights. **Chemistry & Biodiversity**, v. 22, n. 5, p. e202402297, 2025.
- NDUNGE, Oscar Bate Akide; KILIAN, Nicole; SALMAN, Mootaz M. Cerebral malaria and neuronal implications of Plasmodium falciparum infection: from mechanisms to advanced models. **Advanced Science**, v. 9, n. 36, p. 2202944, 2022.
- PERCÁRIO, Sandro et al. Oxidative stress in malaria. **International journal of molecular sciences**, v. 13, n. 12, p. 16346-16372, 2012.
- VARELA, Everton Luiz Pompeu et al. Lycopene Mitigates Malaria-Induced Reactive Oxygen and Nitrogen Species and Oxidative Damage in Mice Brain and Lungs. **Parasite Immunology**, v. 47, n. 8, p. e70019, 2025.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World Malaria Report 2025**. World Health Organization; 2025.