# ESTUDO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COM CURCUMINA NANOENCAPSULADA EM *Leishmania amazonensis*

**[1]Mariany Fernandes da Silva Gravito de Carvalho, [1]Luciana Maria Cortez Marcolino, [1]Isabelle Ferreira, [2]Jéssica Ambrósio, [2]Andreza R. Simioni, [1]Juliana Guerra Pinto, [1]Juliana Ferreira-Strixino**

[1] Laboratório PhotoBioS – Fotobiologia aplicada à Saúde – IP&D – Univap.
[2] Laboratório de Sistemas Micro e Nanoparticulados - IP&D – Univap.
Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil,
maygravito@gmail.com, juguerra@univap.br, juferreira@univap.br

**Resumo**
A leishmaniose cutânea (LC) é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, como *L. amazonensis*, transmitidos por flebotomíneos. Os tratamentos convencionais apresentam limitações decorrentes de efeitos adversos, o que torna necessária a busca por novas alternativas terapêuticas. Neste contexto, a Terapia Fotodinâmica (TFD) associada a nanopartículas de albumina sérica bovina contendo curcumina (NPBSA-curcumina) destaca-se como uma abordagem promissora por ser localizada, seletiva e pouco invasiva. Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da TFD em lesões causadas por *L. amazonensis*, comparando diferentes formulações de curcumina nanoencapsulada. Foram realizadas análises histológicas do fígado, do baço e do membro pélvico, além do acompanhamento da lesão, com o objetivo de avaliar o reparo tecidual e a evolução da lesão. Os principais resultados foram alterações predominantes na epiderme, variações na espessura da pata entre os grupos e ausência de alterações significativas no baço e no fígado.

**Palavras-chave**: Terapia fotodinâmica; Leishmaniose; Curcumina;

**Área do Conhecimento:** Biomedicina

## Introdução

A leishmaniose é considerada uma doença negligenciada e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), um problema de saúde pública, presente em 92 países, com incidência anual estimada entre 700 mil e 1,3 milhões de novos casos (WHO, 2026). Dentre as espécies envolvidas, destaca-se *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, amplamente distribuída na região amazônica. Essa espécie é responsável por quadros clínicos variados, incluindo formas cutâneas localizadas (Silva *et al.*, 2021). A doença pode se manifestar nas formas cutânea, mucocutânea ou visceral. A leishmaniose cutânea (LC), por sua vez, caracteriza-se por lesões ulceradas ou não, geralmente limitadas à área onde o parasito foi inoculado.

Atualmente, o tratamento apresenta elevada toxicidade, especialmente em pacientes imunocomprometidos, além do surgimento de cepas resistentes e de efeitos adversos que podem afetar órgãos como o coração, o fígado e os rins. (Carrer *et. al.*, 2026). Diante disso, terapias alternativas têm sido estudadas. A terapia fotodinâmica (TFD) tem se mostrado uma alternativa promissora para o tratamento localizado, por ser minimamente invasiva e seletiva. Essa terapia combina um fotossensibilizador (FS), uma fonte de luz (LED) e oxigênio molecular, que induzem a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs).

A curcumina é um corante natural com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas (Maciel *et al.,* 2021) que pode ser usada como um FS. Além disso, estudos evidenciaram sua internalização no núcleo e no citoplasma de macrófagos e parasitas, levando à morte celular (Pereira *et al.,*2021).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a ação da TFD, associada à curcumina encapsulada em BSA, em diferentes concentrações, por meio da análise da evolução das lesões e das alterações histológicas.

**Metodologia**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade do Vale do Paraíba (CEUA-UNIVAP), sob o protocolo nº A9-CEA-2022. Foram utilizados 15 camundongos BALB/c machos, com idade entre 6 e 8 semanas, mantidos em condições controladas de temperatura e ciclo claro-escuro, com livre acesso à água e à ração. Os animais foram infectados por via intradérmica na pata traseira com $1x10^6$ promastigotas de *Leishmania amazonensis* (MHOM/BR/73/M2269), cultivadas até a fase logarítmica de crescimento.

Após o desenvolvimento das lesões, os animais foram divididos em 6 grupos: 4 grupos com 3 animais, 1 grupo com 2 animais e 1 grupo com 1 animal, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 01- Detalhamento dos grupos experimentais.

| Grupos | Número de animais | Parâmetros |
|---|---|---|
| TFD BSA+ | 3 | Claro - Irradiado (6 J/cm²) |
| TFD BSA- | 3 | |
| LED | 2 | |
| BSA FS+ | 3 | Escuro |
| BSA FS- | 3 | |
| Controle | 1 | |

Fonte: Autores (2026).

Os grupos TFD receberam curcumina na concentração de 0,2 μmol $L^{-1}$. Os grupos Controle e LED não receberam fotossensibilizador, enquanto os grupos Escuro permaneceram protegidos da luz ao longo de todo o experimento. Os grupos irradiados foram submetidos à luz LED de 450 nm, com fluência de 6 J/cm² e densidade de potência de 30 mW/cm². A TFD foi aplicada 1 vez por semana durante 4 semanas, totalizando 4 sessões.

Durante quatro semanas, os animais foram acompanhados por meio de avaliação clínica das lesões, incluindo a mensuração do edema com paquímetro. Ao final de 30 dias de tratamento, os animais foram eutanasiados por overdose de anestésico. Amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca para a realização de esfregaços sanguíneos corados com May-Grünwald-Giemsa, permitindo a análise morfológica e a contagem diferencial de células sanguíneas. O membro infectado, o fígado e o baço foram coletados, fixados em formalina a 10% e processados. As lâminas histopatológicas foram coradas com Hematoxilina-Eosina (HE), avaliadas em microscopia óptica (Leica DM 2500) e fotografadas com um sistema de captura de imagem digital (Câmera Leica DF425). As imagens foram adquiridas com o software Leica *Application Suite* 4.6.1, com aumento de 40x.

**Resultados**

Na Tabela 1, observa-se a evolução da espessura da pata dos camundongos no dia da inoculação, no primeiro e no último dia de tratamento. Os grupos estudados apresentaram aumento da espessura do pé entre o dia da inoculação e o primeiro dia de tratamento, com valores variando de 1,78 a 2,30 mm.

O grupo Controle apresentou a maior espessura no primeiro dia, com 2,30 mm, seguido pelo grupo LED, com 2,03 mm, e pelo grupo TFD BSA+, com 1,96 mm. No último dia de tratamento, observou-se aumento da espessura nos grupos TFD BSA+, BSA+, TFD BSA- e BSA-, enquanto os grupos LED e Controle apresentaram uma ligeira redução em comparação com o primeiro dia de tratamento.

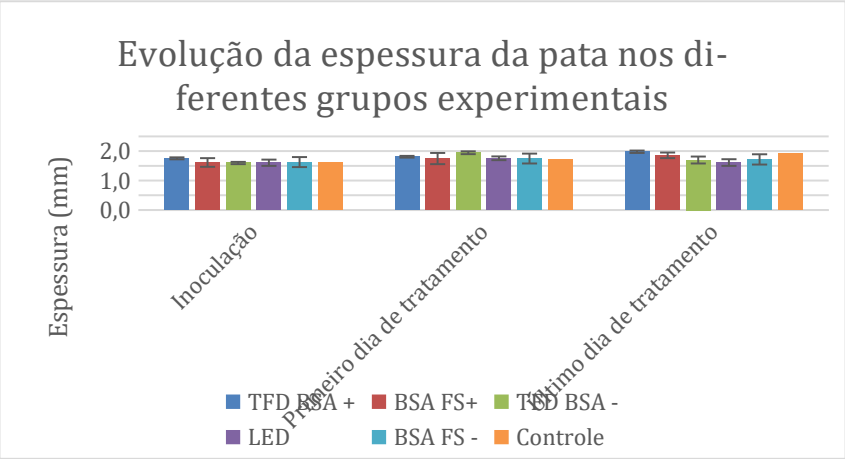
Tabela 1 – Média da variação da espessura da pata (mm) em cada grupo no período de inoculação, no primeiro e no último dia de tratamento.

| | Inoculação | Primeiro dia de tratamento | Último dia de tratamento |
|---|---|---|---|
| TFD BSA+ | 1,67mm | 1,96mm | 2,10mm |
| BSA FS+ | 1,62mm | 1,85mm | 1,96mm |

| | | | |
|---|---|---|---|
| TFD BSA- | 1,61mm | 1,78mm | 1,90mm |
| BSA FS- | 1,64mm | 1,85mm | 2,06mm |
| LED | 1,55mm | 2,03mm | 1,85mm |
| Controle | 1,64mm | 2,30mm | 1,91mm |

Fonte: Autores (2026).

Figura 1 - Média da espessura da pata (mm) nos diferentes grupos experimentais, avaliada no momento da inoculação, no primeiro e no último dia de tratamento. Os valores são apresentados como média ± desvio-padrão de cada grupo.




Fonte: Autores (2026).

A espessura da pata foi utilizada como parâmetro indireto para monitorar a evolução do edema após a inoculação. Conforme apresentado na Figura 1, foram avaliadas as medidas da espessura da pata nos diferentes momentos experimentais, enquanto a Tabela 1 apresenta a variação dessas medidas ao longo do período de tratamento. A comparação desses parâmetros permite acompanhar as alterações na espessura da pata associadas à evolução do processo edematoso em cada grupo experimental.

Qualitativamente, pode-se observar, na Figura 12, que a análise histológica apresentou alterações caracterizadas por halos perinucleares, irregularidade nuclear, alterações no tamanho e na morfologia celular e nuclear, pleomorfismo e anisocitose, com intensidade e combinação variáveis entre os grupos.

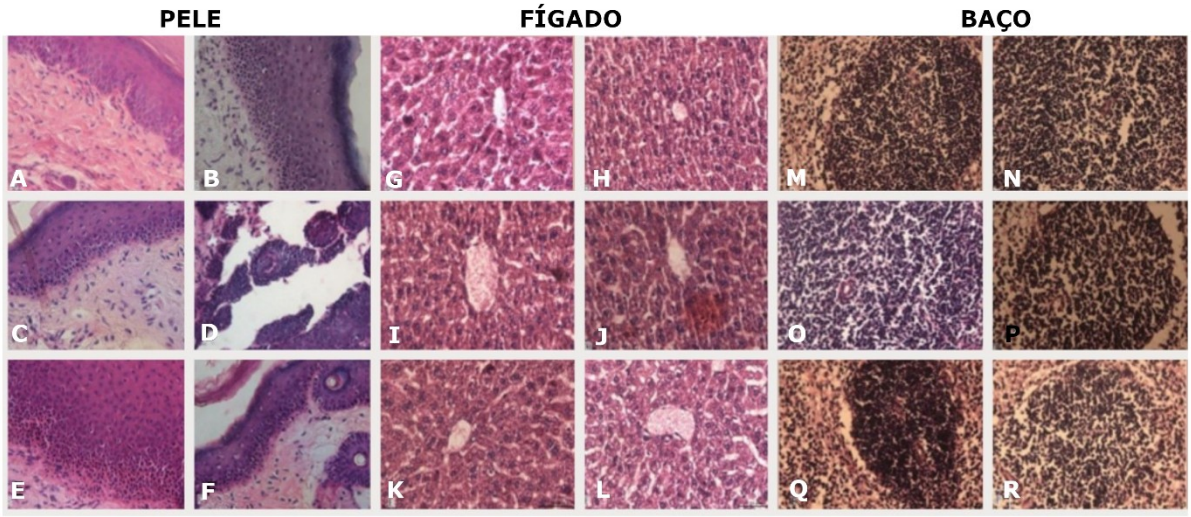
Foram observadas alterações principalmente na epiderme; no grupo tratado com TFD BSA+, foram observados halo perinuclear, irregularidade, amoldamento e pleomorfismo nuclear, enquanto a derme não apresentou alterações relevantes, com eventual irregularidade nuclear e núcleos picnóticos. Apesar das alterações epidérmicas, não foram observadas alterações dérmicas extensas, além de uma imagem sugestiva de *Leishmania spp*. Já no grupo BSA+, identificou-se maior diferença epidérmica; foram observados pérola córnea, halo perinuclear e anisocitose, além de elevada quantidade de células. Embora o grupo apresente características celulares e nucleares, a derme permaneceu sem alterações evidentes. No grupo TFD BSA-, os principais achados foram halo perinuclear, irregularidade nuclear, pleomorfismo e heterogeneidade do tamanho celular na epiderme. Embora haja alterações epidérmicas, a derme não apresentou alterações morfológicas. O grupo tratado apenas com LED apresentou predominância de halo perinuclear, pleomorfismo e células com morfologia semelhante à de “anel de sinete” e eventual irregularidade nuclear. Já no grupo BSA-, foram evidenciados halo perinuclear, irregularidade nuclear, pleomorfismo e células com morfologia semelhante à de “anel de sinete”, e a derme não apresentou alterações relevantes. Em contrapartida, o animal infectado não tratado (controle) apresentou halo perinuclear, irregularidade nuclear e aumento do tamanho nuclear; isso pode indicar que, na ausência de tratamento, o tecido epidérmico continua apresentando alterações morfológicas associadas à infecção.

Ao analisar as amostras de fígado, observou-se vacuolização citoplasmática no grupo controle,

enquanto os demais grupos não apresentaram alterações morfológicas evidentes.

Quanto à análise do baço, observa-se ausência de alterações morfológicas significativas, mantendo-se a organização celular compatível com a normalidade.

Figura 2- Fotomicrografias dos tecidos analisados, coradas por hematoxilina e eosina (HE), e analisadas com aumento de 40×. Fotomicrografias de pele: (A) Controle; (B) LED; (C) TFD BSA+; (D) TFD BSA−; (E) BSA+; (F) BSA−. Fotomicrografias de fígado: (G) Controle; (H) LED; (I) TFD BSA+; (J) TFD BSA−; (K) BSA+; (L) BSA−. Fotomicrografias de baço: (M) Controle; (N) LED; (O) TFD BSA+; (P) TFD BSA−; (Q) BSA+; (R) BSA−.g




Fonte: Autores (2026).

## Discussão

Embora os grupos TFD BSA+, BSA+, TFD BSA- e BSA- tenham apresentado aumento da espessura no último dia de tratamento, os grupos LED e Controle apresentaram redução. Esse comportamento pode indicar a resposta inflamatória desencadeada pela inoculação, bem como os efeitos dos tratamentos no tecido. Esse comportamento, isoladamente, não permite atribuir as alterações observadas a um efeito antiparasitário da TFD, uma vez que a espessura da lesão pode ser influenciada pelo edema, pelo infiltrado inflamatório e pelo processo de reparo tecidual. (Cabral *et al.* 2019).

Os padrões de alterações de tamanho são semelhantes aos relatados por Souza et al. (2024), que registraram redução de até 91% na carga parasitária de *L. amazonensis*, sem diferença significativa na espessura da pata entre os grupos; dessa forma, as alterações observadas não permitem a interpretação isolada desses resultados para a determinação da ação antiparasitária da TFD.

A avaliação histológica evidenciou alterações predominantemente na epiderme, incluindo halo perinuclear, discreta irregularidade dos núcleos e presença de pérolas córneas. A predominância de alterações epidérmicas é compatível com o observado em lesões de leishmaniose cutânea (Wijesinghe *et al.*, 2020; Scorza *et al.*, 2017). Há relatos de que a leishmaniose cutânea apresenta alterações na epiderme e, frequentemente, lesões com hiperqueratose, acantose, paraceratose, espongiose, exocitose, atrofia e alterações de interface, observadas tanto em humanos quanto em animais. (Wijesinghe *et. al..*,2020, Batista *et al.*, 2026)

Embora alterações na derme, como infiltrado inflamatório e presença de células associadas à resposta imune, também sejam descritas na literatura, sua intensidade pode variar conforme a carga parasitária, o tempo de infecção e a resposta do hospedeiro. Entretanto, o halo perinuclear e a irregularidade nuclear devem ser considerados achados morfológicos, uma vez que não são descritos como marcadores específicos de resposta ao tratamento; assim, não podem ser utilizados isoladamente para determinar se a resposta está estabelecendo alterações diretamente relacionadas à piora da infecção ou à resposta ao tratamento. (Riyal *et al.*, 2023)

Os grupos submetidos à TFD, apresentaram algumas alterações epidérmicas após o tratamento; apesar disso, quando comparados aos grupos mantidos no escuro, apresentaram menor diversidade

de alterações. Esse resultado é compatível com estudos que relatam que a TFD pode promover benefício no processo inflamatório das lesões de LC, embora nem sempre resulte na regeneração completa do tecido ou na morte imediata do parasita (Fagnani et al., 2022; Liu et al., 2023)

Diante disso, a presença de alterações epidérmicas nas amostras tratadas não indica necessariamente a ausência de efeito da TFD, podendo estar relacionada à persistência de alterações decorrentes do processo infeccioso e da resposta tecidual. (Scorza *et al., 2017; Wijesinghe et al.*,2020)

Estudos com nanopartículas de BSA utilizadas como sistema de carreamento da curcumina podem contribuir para a ação fotodinâmica, uma vez que a albumina favorece a entrega e a internalização de FS (Marcolino et al., 2024). Já o grupo tratado apenas com LED apresentou mais variações entre si (Magni et al., 2022; Schmidt et al., 2024; Ko et al., 2023), demonstrando que o LED isolado funciona como auxílio na manutenção da inflamação e no reparo tecidual, mas não na eliminação direta do parasita.

O grupo infectado não tratado é uma referência qualitativa já que a infecção cutânea produz alterações epidérmicas e dérmicas variáveis conforme espécies, carga parasitária e resposta imune local (Sandoval Pacheco *et al.*, 2018 Al-Salih; Faraj, 2025; Scorza; Carvalho; Wilson, 2017)

**Conclusão**

Nas condições avaliadas, a TFD associada à curcumina encapsulada em BSA apresentou alterações na evolução do edema e nos achados histológicos, porém os resultados não permitem concluir, de forma consistente, sobre um efeito terapêutico superior aos demais tratamentos no modelo de infecção por *Leishmania amazonensis*.

**Referências**

AL-SALIH, W. S., & FARAJ, A. (2025). Histopathological and Heamatological Study in Experimentally Infected Rabbits with Leishmania tropica. **Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Sciences**. https://doi.org/10.30526/38.3.3653

BATISTA, I. L., SOUSA, R. A., BATISTA, J. F., RIZZO, M., MACHADO, L., COSTA, C., & MENDONÇA, I. (2026). Morphological aspects of the skin in felines with leishmaniasis: a histopathological study. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária / Brazilian Journal of Veterinary Parasitology***, 35*. https://doi.org/10.1590/s1984-29612026013

CABRAL, F. V. *et al.* Investigação pré-clínica da terapia fotodinâmica antimicrobiana mediada por azul de metileno em parasitas *Leishmania* usando bioluminescência em tempo real. **Photochemistry and Photobiology,** v. 96, n. 3, p. 604–610, 2019.

CABRAL, F. V. *et. al.* Photodynamic therapy offers a novel approach to managing miltefosine-resistant cutaneous leishmaniasis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 177, n. 116881, p. 116881, Aug. 2024.

CARRER, D. C.; PAPERA, F.; RÍOS, D. N. (2026) Cutaneous Leishmaniasis: Epidemiology, Treatment Access and Translational Challenges of Topical Therapies. **Frontiers In Microbiology**, V. 16, 12 Jan. 2026.
Https://Doi.Org/10.1016/J.Actatropica.2021.106018

KO, Y., GI, E.-J., LEE, S., & CHO, H.-H. (2023). Dual red and near-infrared light-emitting diode irradiation ameliorates LPS-induced otitis media in a rat model. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, *11*. https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1099574

MACIEL, L. T. R. et al. (2021). Effect of serial photodynamic therapy with *Leishmania braziliensis* and *Leishmania amazonensis* promastigotes. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, e219101119544, 2021.

MAGNI, G., TATINI, F., SIENA, G., PAVONE, F., ALFIERI, D., CICCHI, R., ROSSI, M., MURCIANO, N., PAROLI, G., VANNUCCI, C., SISTRI, G., PINI, R., BACCI, S., & ROSSI, F. (2022). Blue-LED-Light Photobiomodulation of Inflammatory Responses and New Tissue Formation in Mouse-Skin Wounds. **Life**, *12*. https://doi.org/10.3390/life12101564

PEREIRA, A. H. C.; MARCOLINO, L. M. C.; PINTO, J. G.; FERREIRA-STRIXINO, J. Evaluation of photodynamic therapy with curcumin on *L. braziliensis* and *L. major* amastigotes. **Antibiotics**, v. 10, n. 6, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics10060634.

RIYAL, H., SAMARANAYAKE, N., AMARATHUNGA, P., MUNIDASA, D., & KARUNAWEERA, N. (2023). Histological findings associated with treatment response in cutaneous leishmaniasis: A clinicopathological correlation study. **International Journal of Dermatology**, *62*, 1237 - 1247. https://doi.org/10.1111/ijd.16826

SANDOVAL PACHECO, C. M., FLORES, G. A. V., FERREIRA, A. F., SOSA OCHOA, W. H., DA MATTA, V. L. R., ZÚNIGA VALERIANO, C., CORBETT, C. E. P., & LAURENTI, M. D. (2018). Histopathological features of skin lesions in patients affected by non-ulcerated or atypical cutaneous leishmaniasis in Honduras, Central America. **International Journal of Experimental Pathology**, *99*, 249 - 257. https://doi.org/10.1111/iep.12295

SCHMIDT, T. R., MÁRMORA, B., BROCHADO, F. T., GONÇALVES, L., CAMPOS, P. S., LAMERS, M., ARAÚJO, A. A., DE MEDEIROS, C. A. C. X., RIBEIRO, S. B., MARTINS, M. A., PILAR, E., MARTINS, M., & WAGNER, V. P. (2024). Red light-emitting diode on skin healing: an in vitro and in vivo experimental study. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, *100*, 54 - 62. https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.02.008

SCORZA, B. M., CARVALHO, E., & WILSON, M. (2017). Cutaneous Manifestations of Human and Murine Leishmaniasis. **International Journal of Molecular Sciences**, *18*. https://doi.org/10.3390/ijms18061296

SILVA, T. F.; TOMIOTTO-PELLISSIER, F.; PASQUALI, A. K. S.; PINTO-FERREIRA, F.; PAVANELLI, W. R.; CONCHON-COSTA, I.; NAVARRO, I. T.; CALDART, E. T. Phenotypical and genotypical differences among *Leishmania (Leishmania) amazonensis* isolates that caused different clinical frames in humans and dogs: a systematic review. **Acta Tropica**, v. 221, p. 106018, 2021.

SOUZA, Tiago H. S. *et. al.* Targeting effective treatment to cutaneous Leishmaniasis: A preclinical investigation on photodynamic therapy mediated by the water-soluble Zn(II) porphyrin, ZnTnHex-2-PyP4+. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 262, p. 113077, Jan. 2025

WIJESINGHE, H.; GUNATHILAKA, N.; SEMEGE, S.; PATHIRANA, N.; MANAMPERI, N.; DE SILVA, C.; FERNANDO, D. Histopathology of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania donovani* in Sri Lanka. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020. DOI: https://doi.org/10.1155/2020/4926819.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis – India. [S. l.]: **World Health Organization**, [s. d.]. Disponível em: https://www.who.int/india/health-topics/leishmaniasis/what-is-leishmaniasis. Acesso em: 10 set. 2026.

**Agradecimentos**

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Em especial às minhas orientadoras, Professora Dra. Juliana Ferreira Strixino e a Professora Dra. Juliana Guerra Pinto, por toda a orientação, paciência e incentivo que foram fundamentais para o desenvolvimento deste projeto. Ao meu laboratório, PhotoBioS, deixo meu agradecimento por toda a ajuda, pelo apoio e pelos momentos de aprendizado que fizeram parte desta trajetória. Agradeço também ao CNPq e ao Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba (IP&D/UNIVAP), que disponibilizaram os recursos e a infraestrutura necessários à realização deste estudo.