

Nanotecnologia aplicada ao tratamento do Diabetes Mellitus

Bruna Karla Almeida dos Santos¹, Herbert Richard de Souza Santos², Marcos José Ridson Alves dos Santos³, Carlos Daniel da Silva Cordeiro⁴, Alexandre D’Lamare Maia de Medeiros⁵, Vanessa Silva de Almeida^{6*}

¹ Bacharel em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

² Bacharel em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³ Bacharel em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁴ Bacharel em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁵ Doutor em Biotecnologia Industrial, UFRPE.

⁶ Doutora em Tecnologias Energéticas e Nucleares, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. (*Autor correspondente: vanessa.almeida@grupounibra.com)

Histórico do Artigo: Submetido em: 08/01/2026 – Revisado em: 12/02/2026 – Aceito em: 17/02/2026

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas recentes sobre a aplicação da nanotecnologia no tratamento do diabetes mellitus, destacando avanços, benefícios e desafios associados ao uso de nanossistemas farmacológicos. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e ScienceDirect, considerando publicações entre 2020 e 2025, nos idiomas português e inglês. Foram incluídos estudos disponíveis na íntegra, revisados por pares, que abordaram o uso de nanotecnologia em terapias antidiabéticas com resultados sobre eficácia, segurança, biodisponibilidade ou inovação tecnológica. Aplicando-se a estratégia PRISMA, identificaram-se 102 registros, dos quais 41 atenderam aos critérios de inclusão e foram organizados conforme seus eixos temáticos. Os resultados, representados nas tabelas por categoria de nanossistema, evidenciaram formulações inovadoras para liberação controlada de insulina, análogos de incretinas e fármacos antioxidantes, com destaque para os sistemas responsivos a pH e glicose, que demonstraram redução sustentada da glicemia sem episódios de hipoglicemia. Nanocarreadores poliméricos, lipídicos e híbridos mostraram alta biocompatibilidade e eficiência terapêutica, enquanto vias alternativas, como oral, sublingual e transdérmica, ampliaram as perspectivas de adesão e conforto do paciente. Conclui-se que a nanotecnologia representa uma ferramenta promissora para o tratamento do diabetes mellitus, proporcionando avanços em eficácia, segurança e personalização das terapias. A consolidação desses achados reforça a importância de estudos clínicos translacionais para viabilizar sua aplicação em larga escala.

Palavras-chave: Nanotecnologia, Diabetes Mellitus, Nanopartículas, Insulina, Terapias Inovadoras.

Nanotechnology applied to the treatment of Diabetes Mellitus

ABSTRACT

This study aimed to analyze recent scientific evidence on the application of nanotechnology in the treatment of diabetes mellitus, highlighting advances, benefits, and challenges associated with pharmacological nanocarriers. It is an integrative literature review, conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and ScienceDirect databases, considering publications between 2020 and 2025 in Portuguese and English. Studies available in full text, peer-reviewed, addressing the use of nanotechnology in antidiabetic therapies with outcomes on efficacy, safety, bioavailability, or technological innovation were included. Following the PRISMA strategy, 102 records were identified, of which 41 met the inclusion criteria and were organized according to thematic axes. The results, summarized in tables by nanocarrier category, highlighted innovative formulations for the controlled release of insulin, incretin analogues, and antioxidant drugs, with emphasis on pH- and glucose-responsive systems that achieved sustained blood glucose reduction without hypoglycemia. Polymeric, lipidic, and hybrid nanocarriers showed high biocompatibility and therapeutic efficiency, while alternative administration routes—such as oral, sublingual, and transdermal—expanded patient adherence and comfort. In conclusion, nanotechnology represents a promising tool for diabetes mellitus treatment, providing advances in efficacy, safety, and therapy personalization. The consolidation of these findings reinforces the importance of translational clinical studies to enable large-scale application.

Keywords: Nanotechnology, Diabetes Mellitus, Nanoparticles, Insulin, Innovative Therapies

Santos, B. K. A., Santos, H. R. S., Santos, M. J. R. A., Cordeiro, C. D. S., Medeiros, A. D. M., & Almeida, V. S. (2026). Nanotecnologia aplicada ao tratamento do Diabetes mellitus. *Revista Universitária Brasileira*, 4(2), 34–65.



1. Introdução

A nanotecnologia tem remodelado o desenvolvimento farmacêutico ao controlar tamanho, química de superfície e arquitetura de sistemas capazes de transportar fármacos com precisão, modulando sua liberação no tempo e no espaço biológico. No Diabetes Mellitus (DM), marcado por hiperglicemia persistente e complicações multissistêmicas, tais recursos buscam ampliar eficácia terapêutica, adesão e segurança de terapias peptídicas e não peptídicas. A literatura descreve lipossomas, nanopartículas poliméricas e lipídicas, nanogéis, micelas e plataformas híbridas como bases para otimizar estabilidade, proteger moléculas frágeis e direcionar fármacos a tecidos relevantes do metabolismo da glicose. Ao mesmo tempo, organizam-se pipelines que associam engenharia de materiais e princípios de farmacocinética para melhorar solubilidade e penetração em barreiras biológicas, com foco em escalabilidade e qualidade desde fases pré-clínicas. Relatos de prova-de-conceito apontam ganhos em variabilidade glicêmica, redução de eventos hipoglicêmicos e conveniência terapêutica frente a formulações convencionais¹⁻³.

Entre as inovações, sistemas responsivos à glicose traduzem flutuações do meio em entrega ajustável de insulina por mecanismos enzimáticos, redox ou de afinidade; já o alvo específico emprega ligantes para hepatócitos, células β residuais e epitélio intestinal, buscando eficiência com menores doses. Paralelamente, a nanoencapsulação de antidiabéticos orais, como metformina e inibidores de DPP-4, visa elevar biodisponibilidade, reduzir picos plasmáticos e melhorar tolerabilidade gastrointestinal. Crescem ainda estratégias “theranostics”, nas quais o mesmo nanossistema rastreia distribuição e ativa o fármaco por estímulos internos ou externos; escolhas de polímeros e lipídios aprovados e superfícies anti-opsonização encurtam caminhos de translação e ampliam meia-vida circulante. Modelos de formulação para “insulina de precisão” têm buscado consistência de efeito sobre HbA1c e tempo em faixa. Adicionalmente, liberação multicompartimental e coencapsulamento permitem combinações sinérgicas em DM2²⁻⁵.

Rotas alternativas de administração têm recebido atenção para reduzir dor, barreiras comportamentais e variabilidade de absorção. Matrizes de microagulhas sólidas, ocas ou dissolvíveis transpõem o estrato córneo com mínima invasividade, viabilizando entrega transdérmica de insulina e agonistas de GLP-1; combinadas a nanocarregadores, modulam perfis de liberação e acoplam-se a sensores contínuos de glicose, abrindo espaço para sistemas parcialmente automatizados. Variáveis de projeto — comprimento, ângulo de ponta, densidade por área e cinética de dissolução — condicionam dose efetiva, fluxo e conforto do paciente. Revisões estruturais indicam que a seleção de materiais biocompatíveis e o desenho microestrutural devem harmonizar rigidez, bioadesão e taxa de dissolução para garantir entrega completa e aceitabilidade; quando integradas a algoritmos e monitorização contínua, essas plataformas podem acionar pulsos de liberação e reduzir carga de autogerenciamento. Há indícios de melhor aceitação do usuário em estudos iniciais⁶⁻⁷.

Evidências pré-clínicas sustentam o papel de nanossistemas também nas complicações do DM. Nanopartículas de PLGA carregando metformina reduziram inflamação periodontal e perda óssea em ratos diabéticos, ilustrando benefício da liberação local sustentada e sugerindo efeitos sistêmicos indiretos pela atenuação de focos inflamatórios; lipídios sólidos, lipossomas e híbridos mostram melhor retenção em tecidos-alvo com doses menores para efeitos equivalentes. Em paralelo, biomateriais funcionais ampliam horizontes em engenharia de tecidos e liberação dirigida, com potencial para modular regeneração, microambiente inflamatório e homeostase glicêmica. Sínteses recentes destacam ainda painéis de aplicação que incluem pâncreas bioartificial, curativos inteligentes e interfaces com sensores, compondo um ecossistema terapêutico integrado^{2,8-9}.

Apesar dos avanços, há lacunas que motivam uma revisão narrativa atualizada. Persistem heterogeneidade na caracterização físico-química (tamanho, PDI, potencial zeta, morfologia), na definição de atributos críticos de qualidade, e nos protocolos de imunotoxicidade e biodistribuição, limitando

comparabilidade e previsibilidade clínica. Ensaios com microagulhas variam em geometrias, materiais e métricas; plataformas responsivas adotam sensores e mecanismos de disparo diversos; e os desfechos clínicos ainda não são reportados de modo padronizado. No campo regulatório, produtos combinados e nanomedicinas requerem reprodutibilidade, estabilidade, esterilidade e segurança imunológica — incluindo análise de corona proteica e rastreamento in vivo — além de métricas clínicas harmonizadas (HbA1c, tempo em faixa, hipoglicemia) para demonstrar valor terapêutico e populacional^{3,5,8}.

Diante do exposto, o objetivo geral deste estudo é analisar como plataformas nanotecnológicas têm sido aplicadas ao tratamento do DM, contemplando mecanismos, vias de administração, eficácia e segurança. Especificamente, busca-se: (i) catalogar classes de nanossistemas e suas propriedades relevantes; (ii) descrever estratégias de entrega de insulina e peptídeos por vias alternativas, com destaque para microagulhas e sistemas responsivos à glicose; (iii) examinar o nanocarreamento de fármacos não peptídicos com foco em biodisponibilidade e liberação controlada; (iv) avaliar evidências de qualidade, biodistribuição e segurança em estudos pré-clínicos e clínicos; e (v) discutir barreiras regulatórias e tendências de integração com biossensores, visando orientar agendas de pesquisa e desenvolvimento translacional.

2. Material e Métodos

A presente pesquisa caracterizou-se como uma revisão integrativa da literatura, abordagem que possibilitou reunir, analisar e sintetizar criticamente o conhecimento produzido sobre o uso da nanotecnologia no tratamento do Diabetes Mellitus. Essa metodologia foi escolhida por permitir a integração de resultados de estudos com diferentes delineamentos, oferecendo uma visão abrangente das evidências disponíveis e identificando lacunas de investigação e potencialidades terapêuticas. O processo metodológico foi desenvolvido em etapas sistemáticas e interdependentes, buscando garantir rigor, transparência e reprodutibilidade na seleção e análise dos dados.

Inicialmente, definiu-se a questão norteadora com base na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho), amplamente utilizada em revisões de literatura para estruturar perguntas de pesquisa (Tabela 1). Assim, formulou-se o seguinte questionamento: “*Como a nanotecnologia tem sido aplicada ao tratamento do Diabetes Mellitus e quais resultados têm sido observados quanto à eficácia terapêutica e segurança?*”. Nessa estrutura, a População (P) incluiu indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2, bem como modelos animais experimentais; a Intervenção (I) contemplou o uso de plataformas nanotecnológicas, como lipossomas, nanopartículas poliméricas e lipídicas, nanogéis, microneedles e sistemas responsivos à glicose; a Comparação (C) considerou terapias convencionais sem o uso de nanotecnologia; e o Desfecho (O) envolveu parâmetros relacionados à eficácia terapêutica, controle glicêmico, biodisponibilidade e segurança dos tratamentos.

Tabela 1. Estratégia PICO utilizada no estudo

ELEMENTO	DESCRIÇÃO	APLICAÇÃO NO ESTUDO	PALAVRAS-CHAVE DE BUSCA
P (População)	Indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2, humanos ou modelos animais.	Incluiu estudos sobre terapias	<i>Diabetes Mellitus, Type 1</i>
		nanotecnológicas voltadas ao	<i>Diabetes, Type 2 Diabetes,</i>
		controle glicêmico e	<i>diabetic rats</i>
		complicações do DM.	

I (Intervenção)	Uso de plataformas nanotecnológicas para liberação de insulina, antidiabéticos ou terapias combinadas.	Considerou lipossomas, nanopartículas, nanogéis, microneedles e sistemas responsivos à glicose.	<i>nanotechnology, nanoparticles, liposomes, nanocarriers, microneedles, glucose-responsive systems</i>
C (Comparação)	Terapias convencionais sem nanotecnologia.	Serviu como parâmetro de avaliação da eficácia e segurança.	<i>conventional therapy, standard treatment, free drug</i>
O (Desfecho)	Melhora do controle glicêmico, e redução dos efeitos adversos.	Identificou resultados terapêuticos e aumento da biodisponibilidade decorrentes do uso da nanotecnologia.	<i>drug delivery, insulin release, glycemic control, pharmacokinetics, bioavailability, safety, therapeutic efficacy</i>

Fonte: Elaboração própria (2025)

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistematizada entre abril e junho de 2025, nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, ScienceDirect e LILACS, com o uso de combinações de descritores controlados e não controlados (DeCS/MeSH) associados por operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram utilizados termos como: “*nanotechnology*”, “*nanoparticles*”, “*liposomes*”, “*nanocarriers*”, “*microneedles*”, “*drug delivery*”, “*glucose-responsive systems*”, “*Diabetes Mellitus*”, “*insulin release*”, “*bioavailability*” e “*therapeutic efficacy*”. O período de busca compreendeu publicações entre 2020 e 2025, considerando a relevância dos avanços recentes na aplicação clínica e experimental das nanomedicinas. Foram aceitos estudos em português e inglês que apresentaram relação direta com o tema que atendessem aos critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão abrangeram estudos publicados em periódicos científicos revisados por pares, disponíveis na íntegra, que abordassem a aplicação de nanotecnologia no tratamento do Diabetes Mellitus, relatando resultados sobre eficácia, segurança, biodisponibilidade ou inovação tecnológica. Foram excluídos artigos duplicados, estudos in vitro sem validação biológica, publicações fora do recorte temporal, resumos de congresso, dissertações sem acesso completo e textos opinativos. Após a busca inicial, os resultados foram exportados para uma planilha no Microsoft Excel®, onde se procedeu à identificação e exclusão de duplicatas.

O processo de triagem seguiu duas etapas. Na primeira, foram analisados títulos e resumos para avaliar a pertinência temática dos estudos; na segunda, os artigos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra, confirmando-se a adequação aos critérios de inclusão. Para cada estudo selecionado, foram extraídas as seguintes informações: autores, ano de publicação, tipo de nanossistema, fármaco utilizado, via de administração, modelo experimental, principais resultados e conclusões. Esses dados foram organizados em uma matriz de extração padronizada, permitindo a comparação entre os achados e a identificação de padrões emergentes.

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa e descritiva, permitindo a síntese integrativa dos resultados e o agrupamento dos estudos conforme os eixos temáticos definidos a partir dos objetivos específicos: (1) plataformas nanotecnológicas e mecanismos de ação; (2) vias alternativas de administração; (3) nanocarreamento de fármacos não peptídicos; (4) segurança, qualidade e avaliação pré-clínica/clínica; e (5) perspectivas translacionais e regulatórias. Cada eixo foi analisado buscando convergências e divergências entre os autores, bem como o nível de evidência apresentado, de modo a compor um panorama atualizado das aplicações nanotecnológicas no contexto do Diabetes Mellitus.

A qualidade metodológica dos estudos foi considerada durante a análise, observando-se aspectos como clareza dos objetivos, adequação dos métodos, descrição dos nanossistemas e coerência entre resultados e

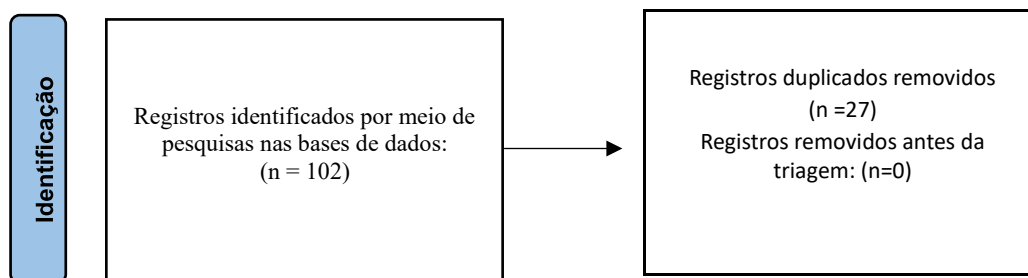
conclusões. Ainda que não se tenha aplicado um instrumento formal de avaliação de risco de viés, a integridade e a transparência das informações foram ponderadas para garantir a fidedignidade da síntese. Além disso, respeitaram-se os princípios éticos das boas práticas em pesquisa bibliográfica, com devida citação e reconhecimento das fontes originais.

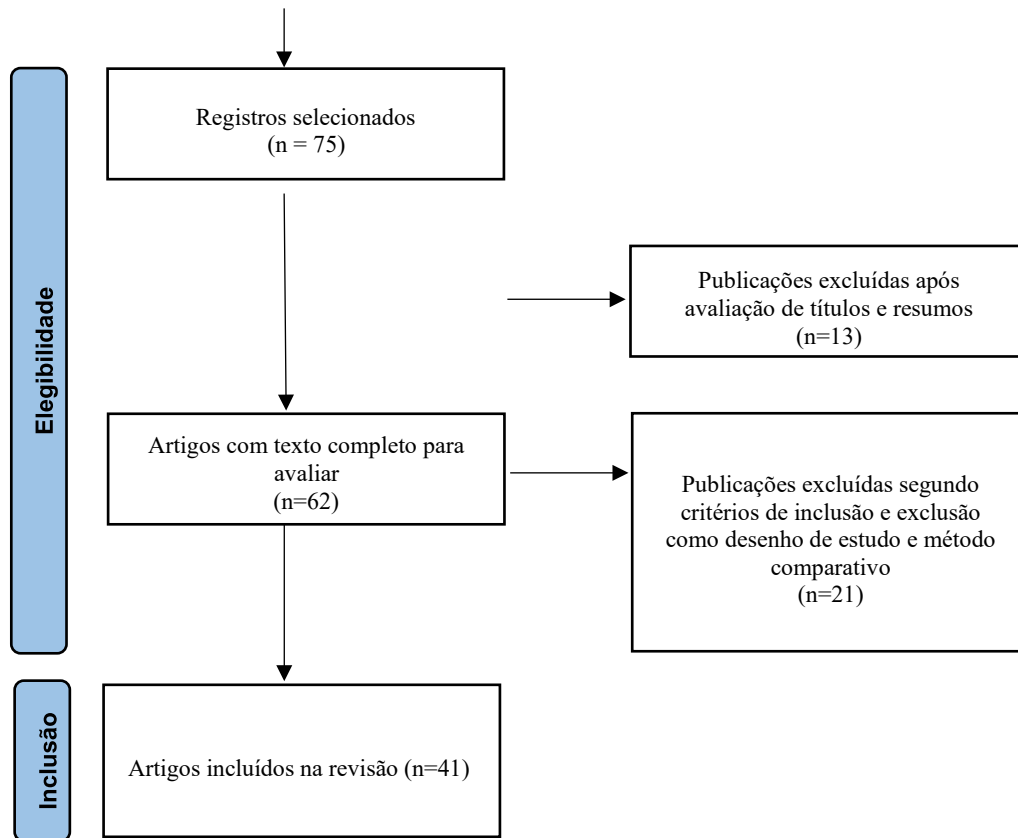
Os resultados foram sintetizados em texto narrativo, apresentando a evolução das estratégias nanotecnológicas, suas vantagens comparativas, limitações, implicações clínicas e desafios para a implementação em larga escala. Essa abordagem integrativa permitiu contextualizar os avanços científicos recentes e propor caminhos para futuras investigações que consolidem o uso seguro e eficaz da nanotecnologia no manejo do Diabetes Mellitus.

3. Resultados e Discussão

Os resultados obtidos após a aplicação do protocolo metodológico demonstraram a confiabilidade do processo de seleção e análise das evidências científicas. O fluxograma de busca (Figura 1) seguiu o modelo PRISMA, detalhando as etapas desde a identificação até a inclusão final dos estudos. Inicialmente, foram identificados 102 registros nas bases de dados, com a remoção de 27 duplicados. Após triagem dos títulos e resumos, 75 estudos foram selecionados para leitura integral. Destes, 21 publicações foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão e exclusão, resultando em 41 artigos incluídos na revisão, organizados segundo eixos temáticos representados nas tabelas correspondentes.

Figura 1. Fluxograma de busca dos estudos utilizados na revisão





Fonte: PRISMA (2020)

A Tabela 2 contempla os estudos relativos às plataformas nanotecnológicas e mecanismos de ação, evidenciando avanços em nanocarreadores lipídicos, poliméricos e híbridos, voltados à melhora da estabilidade, biodisponibilidade e direcionamento celular de fármacos como insulina, metformina e exenatida.

Tabela 2. Dados dos estudos utilizados no tópico “Plataformas nanotecnológicas e mecanismos de ação”

Autores	Tipo de	Fármaco Utilizado	Via de	Modelo	Principais	Conclusões
(Ano)	Nanossistema		Administração Experimental		Resultados	
Wang, P. et al. ¹⁰ (2020)	Nanopartículas de óxido de ferro conjugadas a oligonucleotídeos (teranósticas)	Miméticos/Inibidores de miR-216a	Injeção pancreática	Camundongos Balb/c e	Aumentaram a miR-216a como alvo terapêutico células β e reduziram PTEN; nanofármacos células β TC-6 controle glicêmico podem restaurar aprimorado a secreção de insulina no DM1	Identificaram e mostraram que

Agazzi, M. L. et al. ¹¹ (2020)	Nanopartículas de poliamina automontadas (PSA) responsivas à glicose	Insulina humana recombinante	<i>In vitro</i> (liberação controlada)	Liberação total de insulina em 4 h simulando integridade preservada em administração normoglicemia	Sistema “sense-and-treat” responsivo à química glicose com potencial para glicemia inteligente de	
Abdel-Moneim,	Nanopartículas de quitosana (CSNPs)	Polidatina	Oral	Ratos diabéticos tipo (96,7%), liberação	Alta eficiência de aprisionamento glicêmicos e Melhoraram parâmetros	
Autores (Ano)	Tipo de Nanossistema	Fármaco Utilizado	Via de Administração	Modelo Experimental	Principais Resultados	Conclusões
A. et al. ¹² (2020)				2 e células Vero	sustentada <20% em 12 h, segurança confirmada	mostraram-se seguras e eficazes para DM2
El-Shahawy, A. A. et al. ¹³ (2021)	Hidróxido duplo lamelar (LDHMgAl)	Hesperidina	Oral	Ratos diabéticos tipo inflamatórios; 2 aumentou	Reduziu glicemia, HbA1c e marcadores PPAR γ e Nrf2	Liberação sustentada e efeitos antidiabético, antioxidante e anti-inflamatório significativos
He, M. et al. ¹⁴ (2021)	Nanopartículas de estrutura metalorgânica (ZIF-8) revestidas por membrana eritrocitária	Insulina, glicose oxidase e catalase	Intravenosa	Camundongos diabéticos STZ (DM1)	Controle glicêmico normoglicêmico por 24 h, resposta rápida à glicose, boa biocompatibilidade	Estratégia inteligente de liberação responsiva à glicose, superando limitações da insulina subcutânea
Wang, M. et al. ¹⁵ (2022)	Nanopartículas poliméricas direcionadas (PEG-PCL conjugadas a GLP-1)	Mangiferina	Intravenosa	Ratos diabéticos	Direcionamento seletivo ao pâncreas; maior proliferação de células β e redução da apoptose	Sistema alvopâncreas eficaz para DM1, restaurando função e estrutura de ilhotas pancreáticas

Hong, J.; Kim, Y. H. ¹⁶ (2022)	Nanopartículas de PLGA direcionadas à proibirina (PBPnPs)	Hemina/CoPP (indutores de HO-1)	Sistêmica (intravenosa)	Modelos de DM2 e NASH	Conversão de adipócitos brancos em marrons; redução de lipídios e inflamação hepática	Estratégia dual (fígado/adiposo) eficaz contra resistência à insulina e esteato-hepatite
Wu, L. et al. ¹⁷ (2022)	Nanopartículas catiônicas revestidas com membrana de macrófago	— (captura de citocinas inflamatórias)	Intravenosa	Modelos de DM2	Reduziram citocinas próinflamatórias e resistência à insulina	Plataforma biomimética para modular inflamação e restaurar homeostase glicêmica
Khan, H. A. et al. ¹⁸ (2023)	Nanopartículas de selênio biogênicas mediadas por <i>Fagonia cretica</i>	Selênio	Oral	Camundongos diabéticos restauração de STZ	Apresentaram efeito Inibição de α -amilase e α -glicosidase; potente ação antioxidante e redução glicêmica hepáticos e renais	antidiabético multialvo e potente parâmetros

Fonte: Elaboração própria (2025)

A Tabela 3 apresenta os estudos sobre vias de administração e biodisponibilidade, comparando estratégias orais, sublinguais, pulmonares e intradérmicas que buscam superar as barreiras fisiológicas associadas à degradação enzimática e ao metabolismo hepático.

Tabela 3. Dados dos estudos utilizados no tópico “Entrega de insulina e peptídeos por vias alternativas”

Autores	Tipo de (Ano)	Nanossistema	Fármaco Utilizado	Via de Administração	Modelo Experimental	Principais Resultados	Conclusões
Vaidya e Mitragotri ¹⁹ (2020)	Adesivo polimérico biodegradável com líquido iônico CAGE	Insulina	Bucal	Ratos e tecido suíno <i>ex vivo</i>	Aumento de 7x na promissora para permeabilidade da insulina; invasiva e redução sustentada de glicêmica de até 50% sem dano bucal tecidual	Tecnologia de entrega não invasiva e sustentada de insulina pela via bucal	
Amaral et al. ²⁰ (2020)	Nanopartículas poliméricas mucoadesivas à base de quitosana	Insulina	Oral	Ratos diabéticos e testes <i>in silico/ex vivo</i>	Alta mucoadesão, encapsulamento de 59,8%, estabilidade e redução eficaz oral da glicêmica insulina significativa sem toxicidade	Quitosana aumentou a eficácia oral da insulina	

Hasan et al. ²¹ (2020)	Nanomaterial guiado por anticorpo IgG1-Fc	Gene GLP-1	Oral	Redução de 50% da glicemia; aumento da produção de insulina e GLP1; ausência de toxicidade	Administração oral de genes terapêuticos com potencial para DM2
Azevedo et al. ²² (2020)	Nanopartículas PLGA-PEG funcionalizadas com albumina (mucodifusivas)	Insulina	Oral	Camundongos transgênicos hFcRn diabéticos	Redução glicêmica de 40%; transporte intestinal dependente de FcRn
Li et al. ²³ (2022)	Nanopartículas PLGA-Hyd-PEG adaptativas ao pH	Insulina	Oral (cápsula entérica)	Ratos diabéticos	Liberação controlada com transição hidrofílica/hidrofóbica; redução glicêmica de 35% por 10h
Fu et al. ²⁴ (2022)	Sistema de nanopartículas de sílica mesoporosa com microagulha	Insulina	Transdérmica e subcutânea	Liberação responsiva à glicose, diabéticos tipo 1 prolongada sem hipoglicemia	Estratégia eficiente para atravessar barreiras intestinais e aumentar absorção
Chen et al. ²⁵ (2022)	Patches de microagulhas com nanovesículas de hemácias/lipossomas contendo GLUT	Glu-Insulina	Transdérmica	Liberação mediada por transportadores de glicose; Camundongos diabéticos STZ controle glicêmico sem hipoglicemia	Sistema inteligente e biocompatível para administração sob demanda
Chellathurai et al. ²⁶ (2025)	Nanopartículas multicamadas quitosana-insulina integradas em microagulhas	Insulina	Oral (microagulhas dissolvíveis)	Modelos <i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i>	Liberação Promissora para sustentada por substituição de 24h em pH 6,8; injeções com alta resistência e administração oral prolongada

Fonte: Elaboração própria (2025)

A Tabela 4 reúne os principais estudos que investigaram o nanocarreamento de fármacos não peptídicos aplicados ao tratamento do diabetes mellitus, com destaque para gliclazida, metformina e isoxsuprina. Esses trabalhos evidenciam a tendência de empregar nanopartículas lipídicas sólidas, polímeros biodegradáveis e invasomas como estratégias eficazes para superar limitações farmacocinéticas tradicionais, como baixa solubilidade, degradação gástrica e curta meia-vida plasmática.

Tabela 4. Dados dos estudos utilizados no tópico “Nanocarreamento de fármacos não peptídicos”

Autores (Ano)	Tipo de Nanossistema	Fármaco Utilizado	Via de Administração	Modelo Experimental	Principais Resultados	Conclusões
Dong et al. ²⁷ (2020)	Microesferas compostas PLGA contendo Exenatida nanopartículas de lecitina		Subcutânea	Ratos	Liberação sustentada por 60 dias; redução da explosão inicial; aumento da AUC plasmática	Sistema promissor de liberação prolongada com eficácia terapêutica ampliada
Nazief et al. ²⁸ (2020)	Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs)	Gliclazida	Oral	Ratos diabéticos	Tamanho 245 nm; aumento de 5x na biodisponibilidade; liberação bifásica sustentada; segura em toxicidade subaguda	SLNs melhoraram absorção e prolongaram a ação antidiabética da gliclazida
Pereira et al. ²⁹ (2021)	Nanopartículas de ácido polilático-coglicólico (PLGA)	Metformina	Oral	Ratos Wistar diabéticos com doença periodontal	Liberação controlada em 10h; aumento do tempo médio de residência e volume de distribuição	Formulação prolongou efeito da metformina e melhorou perfil farmacocinético
Cesur et al. ³⁰ (2021)	Microbolhas e nanopartículas poliméricas de PVA	Metformina	Oral	Ensaios <i>in vitro</i>	Tamanho 70 nm; liberação controlada (pH 1,2–7,4); superfície lisa e sem aglomerados	Estruturas poliméricas oferecem controle de liberação e estabilidade do fármaco
Abou-Taleb et al. ³¹ (2024)	Invasomas nasais à base de fosfolipídios	Isoxsuprina	Nasal	Ratos diabéticos com aterosclerose	EE 72%; tamanho 210 nm; aumento de HDL em 45%; redução de LDL e glicose	Eficaz no tratamento combinado de diabetes e aterosclerose; alta segurança
Mohamed et al. ³² (2024)	<i>Metal-Organic Frameworks</i> (nanoMIL-89)	Metformina	— (<i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i>)	Células endoteliais humanas	Liberação por 96h; aumento de eNOS e AKT; redução de CXCL-8 e estresse oxidativo	MOF apresentou potencial antioxidante e cardioprotetor em nanomedicina antidiabética
Sun et al. ³³ (2025)	Nanopartículas de PLGA preparadas por dupla emulsão	Metformina	Oral	Células hepáticas e ratos diabéticos	Tamanho 113 nm; EE 64,6%; liberação sustentada por 36h; biocompatibilidade 95%	Melhor biodisponibilidade e menos efeitos gastrointestinais em comparação à metformina convencional

Na Tabela 5, estão sistematizados os estudos relacionados aos efeitos terapêuticos e segurança pré-clínica, com destaque para os resultados de controle glicêmico sustentado, melhora de parâmetros renais e hepáticos e ausência de toxicidade relevante nos modelos experimentais.

Tabela 5. Dados dos estudos utilizados no tópico “Segurança, qualidade e avaliação pré-clínica/clínica”

Autores	Tipo	de Fármaco	Via	de Modelo	Principais	Conclusões
(Ano)	Nanossistema	Utilizado	Administração	Experimental	Resultados	
Tatovic et al. ³⁴ (2022)	Nanopartículas de ouro conjugadas a	Peptídeo C19-A3 (pró-GNP) aplicadas	Intradérmica	Ensaio clínico inicial em humanos com DM1	Retenção	Administração cutânea intradérmica por
	peptídeo de pró-				prolongada;	microagulhas
	insulina (C19-A3 GNP)				ausência de efeitos adversos; perfil de bem tolerada e com	mostrou-se segura, al.
	por microagulhas ocas				segurança positivo	potencial para imunoterapia
Autores	Tipo	de Fármaco	Via	de Modelo	Principais	Conclusões
(Ano)	Nanossistema	Utilizado	Administração	Experimental	Resultados	
					tolerogênica	em DM1
Hosni et al. ³⁵ (2022)	Nanopartículas de quitosana carregadas com timoquinona (TQ-CsNPs)	com Timoquinona	Oral	Ratos diabéticos induzidos por STZ/nicotinamida	Liberação	TQ-CsNPs
					sustentada (78,5%), restauração das ilhotas pancreáticas, melhora glicêmica, ação antioxidante e anti-inflamatória	melhoraram a biodisponibilidade das oral e potencializaram a ação insulínica e protetora das células β
Elmetwalli et al. ³⁶ (2022)	Nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs)	—	Oral	Ratos diabéticos induzidos por STZ	Redução de ZnONPs glicemia, HbA1C, MDA, ROS, TNF- β fibrose hepática; melhora da função antioxidante induzido	apresentaram efeito protetor hepático e e redutor de estresse oxidativo em DM
Edam, Aldokheily e AlYaseen ³⁷ (2022)	Nanopartículas de metformina produzidas microemulsão	Metformina por	Oral (intragástrica)	Redução significativa da glicemia, ureia, metformina e exibiram albuminúria; melhora da função renal e insulinemia	da Nanopartículas de Ratos com glicemia, ureia, metformina nefropatia diabética induzida renoprotetor eficaz e controle glicêmico sustentado	

Soliman , Elguindy e Saleh ³⁸ (2025)	Nanopartículas de selênio e resveratrol e estabilizadas por quitosana (CS/Res/SeNPs)	Resveratrol e selênio	Oral	Camundongos diabéticos induzidos por dieta rica em gordura e STZ	Normalização de CS/Res/SeNPs glicemia, lipídios, mostraram potente função hepática e efeito antidiabético renal; efeito anti-	e hepatoprotetor, sendo uma alternativa custo-
					inflamatório, antioxidante e antiapoptótico; efetiva no manejo melhora de do DM2 PI3K/AKT/mTOR	

Fonte: Elaboração própria (2025)

A Tabela 6 apresenta as pesquisas sobre translação clínica, regulação e tendências, com ênfase em ensaios clínicos e formulações de última geração capazes de integrar sensores, patches e nanogéis responsivos à glicose.

Tabela 6. Dados dos estudos utilizados no tópico “Translação clínica, regulação e tendências”

Autores	Tipo de	Fármaco	Via de	Modelo	Principais	Conclusões
(Ano)	Nanossistema	Utilizado	Administração	Experimental	Resultados	
Xu et al. ³⁹ (2020)	Nanocápsulas lipídicas orais	Exenatida (análogo de GLP-1)	Oral	Células L	Aumentaram a	Estratégia inovadora e
				humanas e secreção murinas;	endógena de compatível com uso	
Baek et al. ⁴⁰ (2022)	Sílica mesoporosa (SiPore15®)	—	Oral	camundongos tolerância à glicose, biodisponibilidade com DM2	GLP-1, melhorando a	humano que aumenta
				resistência à insulina e oral de peptídeos e induzido por obesidade induzida controle dieta rica em	melhora o	
Bai et al. ⁴¹ (2022)	Nanogel de amido oxidado	Exenatida	Oral (glicoseresponsivo)	gordura Redução significativa Ensaio clínico da HbA1c e melhora humanos de parâmetros retardar ou prevenir o (pré-diabéticos e metabólicos; sem DM2 leve) efeitos adversos relevantes	por dieta metabólico	
				Liberação sob Ensaio in vitro demanda conforme e in vivo concentração de		Nanogéis imitam células β pancreáticas,
Autores	Tipo de	Fármaco	Via de	Modelo	Principais	Conclusões
(Ano)	Nanossistema	Utilizado	Administração			

				Experimental	Resultados
	modificado com lectina Con A			glicose; restauração da euglicemia; alta biocompatibilidade	oferecendo regulação glicêmica dinâmica
Rehmani et al. ⁴² (2023)	Nanocomplexos de insulina-GET (eletrostáticos)	Insulina	Oral	Células Caco-2 e camundongos diabéticos	Aumento da transcitose e absorção intestinal; redução glicêmica sustentada; doses únicas eficazes
Wang et al. ⁴³ (2023)	Nanopartículas pH-responsivas e mucoadesivas (HA-PDM-INS)	Insulina	Oral	Ratos diabéticos	Liberação controlada (63% em pH 7,4); biodisponibilidade oral 14,62%; sem toxicidade
Pinto et al. ⁴⁴ (2024)	Nanopartículas direcionadas ao receptor intestinal FcRn	Semaglutida	Oral	Células intestinais hFcRn e organoides humanos (HIOs)	Interação dependente de pH; aumento de 2x na internalização celular
Dholakia et al. ⁴⁵ (2024)	Nanopartículas de quitosana reticuladas via SHMP	Genisteína	Pulmonar (inalador DPI)	Ratos diabéticos	Liberação sustentada (85% em 48h); redução glicêmica de 85%; melhora antioxidante e metabólica
Karthick et al. ⁴⁶ (2024)	Nanopartículas de quitosana com glimepirida (GLM-CS NPs)	Glimepirida	Oral	Ensaios in vitro	Eficiência de encapsulamento 91,4%; liberação sustentada (32h); inibição de α -amilase e α -glicosidase
Pinto et al. ⁴⁷ (2024b)	Nanopartículas orais direcionadas ao FcRn (ligantes FcBP e ZFcRn)	Semaglutida	Oral	Camundongos semaglutida	Redução glicêmica comparável à semaglutida
Ji et al. ⁴⁸ (2024)	Micelas poliméricas responsivas à glicose (copolímero dibloco)	Insulina	Oral	Camundongos e porcos diabéticos	Absorção intestinal eficiente; liberação regulada por glicose; controle glicêmico sem hipoglicemia

Khopade et al. ⁴⁹ (2025)	Hidrogel nanolipossomal sublingual	GLP-1 humano	Sublingual	Ratos diabéticos tipo 2	Administração sublingual evita aprisionamento 47%; metabolismo de reversão primeira passagem e hipoglicêmica melhora adesão ao prolongada tratamento
Xiao et al. ⁵⁰ (2025)	Lipossomas funcionalizados por aptâmeros co-carregados	Exenatida-4 + Coenzima Q10	Intravenosa / oral experimental	Camundongos diabéticos	Co-entrega sinérgica e melhora da tolerância à glicose e da função β -pancreática; restaura estrutura função das células β ; redução com potente efeito do estresse oxidativo antidiabético

Fonte: Elaboração própria (2025)

Os 41 estudos revisados evidenciaram que os avanços nanotecnológicos promovem inovações terapêuticas com impacto direto na segurança, eficácia e adesão do tratamento do diabetes mellitus. O fluxograma de busca e as tabelas apresentadas consolidam a trajetória metodológica e a distribuição dos achados segundo a natureza dos nanossistemas, suas vias de administração e efeitos biológicos, fortalecendo a base científica desta revisão.

3.1 Discussão

3.1.1 Plataformas nanotecnológicas e mecanismos de ação

A aplicação de nanotecnologia no tratamento do diabetes mellitus (DM) tem despertado crescente interesse científico pela capacidade de modular a liberação de fármacos, ampliar a biodisponibilidade de moléculas bioativas e restaurar mecanismos fisiológicos comprometidos pela hiperglicemia crônica. A literatura recente demonstra que as inovações em materiais, estruturas e mecanismos de liberação estão transformando a forma como compostos naturais e sintéticos interagem com o organismo, tornando possível controlar a glicose de maneira mais fisiológica, reduzir inflamações associadas à resistência à insulina e prevenir complicações metabólicas.

O estudo de Abdel-Moneim et al.¹² destacou o uso de nanopartículas de quitosana carregadas com polidatina (PD-CSNPs) como um exemplo eficiente de nanocarreador com perfil de liberação sustentada. A formulação, com tamanho médio de 144 nm e eficiência de aprisionamento de quase 97%, apresentou estabilidade coloidal e ausência de toxicidade em modelos celulares e animais. O sistema possibilitou um controle glicêmico prolongado em ratos diabéticos, reforçando o potencial da quitosana como veículo seguro e eficaz para compostos hidrofílicos. A natureza catiônica do polímero contribuiu para maior adesão à mucosa intestinal, aumentando a absorção oral da polidatina, enquanto o comportamento de liberação prolongada (<20% em 12 h) assegurou manutenção de níveis terapêuticos por tempo estendido.

De forma convergente, El-Shahawy et al.¹³ relataram que a encapsulação da hesperidina em hidróxido duplo lamelar de magnésio e alumínio (MgAl-LDH) proporcionou estabilidade e liberação controlada, com resultados metabólicos expressivos em ratos diabéticos tipo 2. A formulação reduziu significativamente glicemia, HbA1c, triglicerídeos e citocinas inflamatórias, além de elevar a atividade antioxidante e a expressão dos genes *PPAR γ* e *Nrf2*. O mecanismo de ação proposto associa o efeito hipoglicemiante direto da hesperidina ao estímulo de vias antioxidantes e anti-inflamatórias mediadas pela estrutura lamelar do nanossistema. Assim como na PD-CSNP, a matriz inorgânica atuou como plataforma de proteção e liberação sustentada, mas com

a vantagem adicional de promover regulação gênica antioxidante, o que sugere uma interface entre farmacologia e modulação celular.

Em contrapartida, Agazzi et al.¹¹ introduziram um paradigma distinto ao desenvolver nanopartículas automontadas de poliamina (PSA) responsivas à glicose, contendo glicose oxidase e insulina recombinante humana. A liberação do fármaco foi desencadeada pela conversão catalítica da glicose em ácido glucônico, levando à desestabilização da rede supramolecular e à liberação rápida do conteúdo terapêutico em condições hiperglicêmicas. Em contraste com os sistemas de liberação lenta, a proposta de Agazzi et al.¹¹ se aproxima da fisiologia dinâmica das células β pancreáticas, respondendo a variações de glicose em tempo real. Tal comportamento inteligente diferencia-se das formulações de Abdel-Moneim et al.¹² e El-Shahawy et al.¹³, que visam principalmente à liberação prolongada, demonstrando a versatilidade das abordagens nanotecnológicas em função do perfil clínico — DM1, que exige regulação imediata, versus DM2, que demanda controle sustentado.

A busca por mimetização biológica é observada no trabalho de He et al.¹⁴, que apresentou um sistema de administração de insulina em circuito fechado baseado em estruturas metal-orgânicas (MOFs) do tipo ZIF-8, revestidas com membrana de eritrócitos. Essa camada biomimética conferiu estabilidade e evasão imunológica, permitindo a circulação prolongada das nanopartículas e resposta sensível à glicose mediada por um sistema enzimático de dupla cascata (glicose oxidase e catalase). O mecanismo de liberação ocorre pela acidificação local provocada pela conversão de glicose em ácido glucônico, resultando na degradação controlada da estrutura ZIF-8 e na liberação de insulina. O desempenho terapêutico, comprovado em modelos murinos, manteve a glicemia dentro da faixa normal por 24 horas após administração intravenosa — um avanço expressivo em relação às terapias subcutâneas convencionais. Comparativamente, enquanto Agazzi et al.¹¹ exploraram um sistema supramolecular de liberação rápida, He et al.¹⁴ associaram mecanismos enzimáticos e revestimento biológico para alcançar uma resposta prolongada e autorregulada.

A diferenciação entre as plataformas também se expressa nos objetivos terapêuticos. AbdelMoneim et al.¹² e El-Shahawy et al.¹³ concentraram-se na otimização da biodisponibilidade de compostos naturais com propriedades antioxidantes, ao passo que Agazzi et al.¹¹ e He et al.¹⁴ buscaram simular a secreção fisiológica de insulina. Essa dualidade reflete duas vertentes complementares da nanotecnologia aplicada ao diabetes: a farmacotécnica, voltada à melhoria de fármacos preexistentes, e a biomimética, direcionada à substituição funcional de processos endócrinos comprometidos.

A investigação de Khan et al.¹⁸ reforçou o potencial terapêutico de compostos naturais ao empregar nanopartículas de selênio biossintetizadas mediadas por *Fagonia cretica*. Essas partículas apresentaram potente inibição das enzimas digestivas α -amilase e α -glicosidase, redução de glicemia e normalização de parâmetros bioquímicos hepáticos e renais. O estudo destacou a capacidade antioxidante e a biocompatibilidade das nanopartículas, evidenciando que a via de síntese verde pode agregar valor farmacológico ao incorporar elementos antioxidantes no próprio nanocarreador. Apesar de compartilhar com Abdel-Moneim et al.¹² e El-Shahawy et al.¹³ a ênfase na bioatividade vegetal, a proposta de Khan et al.¹⁸ diferencia-se pela origem biogênica e pela ação direta sobre enzimas digestivas, abrindo espaço para terapias complementares ao uso de insulina.

A tendência de projetar sistemas multifuncionais é evidente também em Hong e Kim¹⁶, que desenvolveram nanopartículas de poli(lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) direcionadas simultaneamente ao fígado e ao tecido adiposo. Carregadas com indutores da heme-oxigenase-1 (HO-1), as partículas foram conjugadas a peptídeos de ligação à proibirina (PBP), permitindo acúmulo seletivo nos tecidos-alvo. O tratamento resultou em conversão de adipócitos brancos em marrons, redução de lipídios hepáticos e melhora da resistência à insulina, demonstrando que a nanotecnologia pode modular não apenas parâmetros glicêmicos, mas o metabolismo energético como um todo. Essa abordagem expande o alcance terapêutico além do pâncreas, aproximando-se de uma medicina metabólica integrada.

Já Wu et al.¹⁷ seguiram uma linha distinta ao empregar nanopartículas catiônicas revestidas com membranas de macrófagos, capazes de “camuflar” os estímulos inflamatórios típicos do DM2. O sistema atuou como uma isca biológica, neutralizando citocinas e lipopolissacarídeos, reduzindo a inflamação de baixo grau e restaurando a sensibilidade à insulina. Essa estratégia difere radicalmente das anteriores, pois substitui o foco glicêmico direto por um enfoque imunomodulador, reconhecendo a inflamação como fator etiológico central do DM2. O revestimento celular biomimético mostrou-se eficiente para prolongar a circulação sistêmica e minimizar reações imunológicas, aproximando-se conceitualmente do sistema de He et al.¹⁴, mas com um propósito distinto — imunorregulação em vez de liberação de insulina.

Wang et al.¹⁵ e Wang et al.¹⁰ complementam essa discussão ao proporem sistemas voltados à regeneração e proteção das células β pancreáticas. No primeiro caso, nanopartículas poliméricas baseadas em mangiferina foram conjugadas a um peptídeo análogo ao GLP-1, promovendo acúmulo seletivo nas ilhotas pancreáticas e restauração da função endócrina. No segundo, nanopartículas teranósticas direcionadas ao miR-216a, conjugadas a óxido de ferro, modulavam a expressão do gene *PTEN* e estimulavam a proliferação de células β , associando diagnóstico por imagem e terapia gênica. Ambos os estudos representam uma mudança de paradigma: as nanopartículas deixam de ser apenas veículos e passam a atuar como plataformas terapêuticas ativas, capazes de interferir em vias moleculares específicas relacionadas à patogênese do diabetes.

As convergências entre esses estudos residem na capacidade das nanopartículas de exercer funções múltiplas — transporte, proteção, direcionamento e regulação — com segurança e eficiência. Abdel-Moneim et al.¹², El-Shahawy et al.¹³ e Khan et al.¹⁸ confirmaram a biocompatibilidade de materiais naturais e inorgânicos; He et al.¹⁴ e Wu et al.¹⁷ demonstraram a viabilidade de recobrir partículas com membranas celulares; e Wang et al.^{10,15} ampliaram o conceito de terapia molecular mediada por nanossistemas. No entanto, persistem diferenças quanto à estabilidade física e à escalabilidade de produção. As formulações baseadas em biomembranas e estruturas metal-orgânicas requerem processos de síntese complexos e custosos, enquanto polímeros naturais e PLGA oferecem maior reprodutibilidade e viabilidade industrial.

Outro ponto de divergência refere-se à via de administração. Abdel-Moneim et al.¹² e El-Shahawy et al.¹³ priorizaram a via oral, adequada ao tratamento contínuo do DM2, ao passo que He et al.¹⁴ e Wang et al.¹⁰ exploraram a via intravenosa ou intraductal pancreática, indicadas para aplicações mais agudas e controladas. Essa diferença reflete uma complementaridade terapêutica: sistemas orais privilegiam adesão e comodidade, enquanto os injetáveis se destinam a protocolos de intervenção de precisão. A via de entrega impacta também os parâmetros de tamanho, carga superficial e tempo de liberação, tornando imprescindível a padronização de metodologias comparativas entre estudos.

Do ponto de vista farmacodinâmico, a maior parte dos trabalhos demonstrou redução sustentada da glicemia e restauração de biomarcadores metabólicos. Abdel-Moneim et al.¹² observou normalização da glicose plasmática; El-Shahawy et al.¹³ registrou aumento da catalase e diminuição de TNF- α ; Khan et al.¹⁸ reportou inibição enzimática associada à melhora do perfil lipídico; e Hong e Kim¹⁶ destacou reversão de esteato-hepatite e melhora da sensibilidade insulínica. Esses achados, embora obtidos por rotas distintas, convergem para o reconhecimento de que as plataformas nanotecnológicas exercem efeito antidiabético multifatorial, atuando simultaneamente sobre metabolismo, inflamação e estresse oxidativo.

Apesar dos resultados promissores, limitações persistem. A ausência de padronização nos modelos experimentais — espécies animais, tempo de tratamento, doses e métodos de avaliação — dificulta comparações diretas entre os estudos. Além disso, a maioria dos trabalhos não avaliou toxicidade crônica nem parâmetros farmacocinéticos humanos. Questões como bioacumulação de metais (caso do selênio e do ferro) e resposta imune de longo prazo permanecem pouco exploradas. Há também desafios regulatórios significativos: nanossistemas híbridos e biomiméticos exigem protocolos de avaliação distintos dos fármacos convencionais, o que retarda a translação clínica.

Apesar dessas limitações, o conjunto das evidências analisadas permite afirmar que as plataformas nanotecnológicas representam um marco na reconfiguração terapêutica do diabetes. Elas oferecem soluções

capazes de integrar resposta glicêmica, regeneração tecidual e imunomodulação, ao mesmo tempo em que ampliam a margem de segurança e reduzem os efeitos colaterais associados a terapias tradicionais. O avanço da nanotecnologia nesse campo aponta para a consolidação de sistemas cada vez mais inteligentes, capazes de responder aos estímulos endógenos do organismo, atuar em múltiplas frentes patofisiológicas e personalizar o tratamento conforme o perfil metabólico do paciente.

A evidências obtidas por Abdel-Moneim et al.¹², Agazzi et al.¹¹, He, El-Shahawy et al.¹³, Hong e Kim¹⁶, Wu et al.¹⁷ e Wang et al.¹⁰ demonstram que a nanotecnologia não apenas amplia a eficiência farmacológica de compostos já conhecidos, mas inaugura uma nova lógica terapêutica, baseada na interação dinâmica entre material, célula e metabolismo. Essa integração entre engenharia de materiais e biologia molecular consolida a nanotecnologia como uma das mais promissoras fronteiras no manejo do diabetes, com potencial de redefinir a farmacoterapia metabólica e contribuir para o desenvolvimento de nanomedicinas seguras, responsivas e clinicamente viáveis.

3.1.2 Entrega de insulina e peptídeos por vias alternativas

As estratégias nanotecnológicas de administração de insulina e peptídeos vêm evoluindo rapidamente em resposta às limitações das terapias tradicionais, como a baixa adesão associada às injeções subcutâneas e as variações glicêmicas resultantes da absorção irregular. A literatura recente demonstra um avanço significativo na exploração de vias não convencionais — oral, bucal e transdérmica — para a entrega controlada e fisiológica de insulina e análogos incretínicos. Os estudos analisados, embora compartilhem o objetivo de superar as barreiras biológicas e aumentar a biodisponibilidade dos biofármacos, divergem em termos de composição das nanopartículas, mecanismos de liberação, resposta ao microambiente e estabilidade molecular, refletindo diferentes interpretações do conceito de “via alternativa eficiente”.

A tentativa de adaptar a administração oral de insulina enfrenta uma barreira fisiológica dupla: a degradação enzimática e o ambiente ácido do estômago, que comprometem a integridade proteica. Amaral et al.²⁰ abordaram esse desafio ao desenvolver nanopartículas mucoadesivas de quitosana, demonstrando eficiência de encapsulamento de 59,8%, formato esférico e estabilidade estrutural da insulina confirmada por difração circular. A quitosana, por sua natureza catiônica, facilitou a adesão à mucosa intestinal e retardou a degradação gástrica, permitindo uma absorção gradual e segura. O estudo *ex vivo* e *in vivo* mostrou que a formulação reduziu significativamente a glicemia em ratos diabéticos, validando o potencial da quitosana como matriz polimérica biocompatível e promotora de permeabilidade epitelial.

Os resultados de Amaral et al.²⁰ convergem com os de Azevedo et al.²², que projetaram nanopartículas PLGA-PEG funcionalizadas com albumina humana para promover o transporte dependente de pH via receptor Fc neonatal (FcRn). Essa estratégia baseia-se em um mecanismo fisiológico de reciclagem da albumina pelo epitélio intestinal, o que facilita o trânsito transcelular sem degradação enzimática. O estudo relatou redução glicêmica de 40% em camundongos diabéticos humanizados após uma hora da administração oral, evidenciando transporte eficiente mediado pelo FcRn. A comparação entre os dois estudos mostra uma complementaridade técnica: enquanto Amaral et al.²⁰ priorizaram a mucoadesão, Azevedo et al.²² exploraram a mucopenetração e o transporte ativo por receptor. Ambas as formulações mostraram ser seguras e não citotóxicas, sugerindo que a combinação dessas propriedades — adesão inicial e difusão subsequente — pode constituir o modelo ideal de entrega oral de insulina.

Entretanto, Hasan et al.²¹ propuseram um conceito mais disruptivo ao empregar nanopartículas mediadas por anticorpos IgG1-Fc para entrega oral de genes de GLP-1. A abordagem, em vez de encapsular o peptídeo, introduziu a sequência gênica correspondente, permitindo produção endógena sustentada de GLP-1 no intestino. O sistema demonstrou redução glicêmica de até 50% e aumento da imunorreatividade pancreática para insulina, com ausência de toxicidade. A principal distinção entre este e os trabalhos anteriores é a mudança de paradigma: de um modelo de transporte de biomolécula para um modelo de terapia gênica oral mediada por

nanomaterial. Embora promissora, a estratégia exige cautela em termos de controle de expressão gênica e potenciais respostas imunes. Ainda assim, a convergência entre Hasan et al.²¹ e Azevedo et al.²² é notável, pois ambos exploram o receptor FcRn como rota de internalização intestinal, destacando esse caminho como eixo emergente na nanotecnologia oral de peptídeos.

Li et al.²³ avançaram a discussão ao propor um sistema adaptativo ao microambiente intestinal com nanopartículas PLGA-Hyd-PEG sensíveis ao pH. Inspirados no gradiente ácido do jejuno (pH 5,5), os autores desenvolveram partículas cuja superfície se tornava hidrofóbica em meio ácido, facilitando a penetração epitelial após atravessar o muco. Esse comportamento de transição hidrofílica-hidrofóbica proporcionou liberação sustentada de insulina e redução glicêmica de 35% por até 10 horas. O estudo de Li se diferencia dos anteriores ao incorporar a noção de “inteligência contextual”: o nanossistema ajusta suas propriedades de superfície em resposta ao ambiente local, equilibrando proteção gástrica e absorção intestinal. Tal característica o aproxima conceitualmente dos sistemas responsivos à glicose discutidos por Chen et al.²⁵ e Fu et al.²⁴, nos quais a liberação ocorre sob estímulo metabólico e não apenas químico.

As inovações em administração transdérmica e microneedle representam outro marco na tentativa de evitar o trato gastrointestinal. Chen et al.²⁵ desenvolveram um adesivo de microagulhas carregado com vesículas de hemácias e lipossomas contendo transportadores de glicose (GLUT) ligados à insulina modificada por glucosamina. Em condições hiperglicêmicas, o excesso de glicose competiu com a GluInsulina pelos sítios de GLUT, provocando liberação rápida e autorregulada. O sistema apresentou regulação eficaz da glicemia sem episódios de hipoglicemia, superando um dos principais riscos das terapias convencionais. A abordagem de Chen et al.²⁵ alia biocompatibilidade a controle metabólico fino, integrando o conceito de *feedback* fisiológico no próprio dispositivo de entrega.

Em linha semelhante, Fu et al.²⁴ desenvolveram um sistema de administração transdérmica inteligente, combinando nanopartículas de sílica mesoporosa, óxido de zinco e ligantes de ácido fenilborônico sensíveis à glicose. Essa formulação, aplicada por adesivos de microagulhas à base de ácido hialurônico, permitiu liberação sob altas concentrações de glicose, regulando a glicemia sem risco de hipoglicemia. Ao contrário de Chen et al.²⁵, que utilizaram proteínas transportadoras, Fu et al.²⁴ aplicaram sensores químicos responsivos à glicose, obtendo resultados semelhantes de autorregulação, mas por mecanismo distinto. Ambos os estudos convergem na meta de mimetizar a secreção pancreática, com diferenças no tipo de estímulo e na arquitetura do sistema.

A proposta de Chellathurai et al.²⁶ amplia esse horizonte ao integrar nanopartículas multicamadas de quitosana-insulina em microagulhas dissolvíveis. Essa configuração híbrida combinou o caráter mucoadesivo da quitosana com a liberação sustentada proporcionada pela estrutura em camadas, alcançando estabilidade proteica e controle prolongado da glicose por até 24 horas. As microagulhas mostraram resistência mecânica adequada e foram capazes de perfurar a mucosa sem causar dano tecidual. A principal contribuição desse estudo é a convergência entre as tecnologias oral e transdérmica: microagulhas biodegradáveis capazes de transportar insulina em estado sólido e atravessar barreiras mucosas, configurando uma via intermediária entre as abordagens clássicas.

Outra via explorada é a bucal, abordada por Vaidya e Mitragotri¹⁹, que utilizaram adesivos poliméricos biodegradáveis contendo líquidos iônicos (CAGE) para aumentar a permeabilidade da insulina através da mucosa. O sistema proporcionou um aumento de sete vezes no transporte cumulativo de insulina *ex vivo* e reduziu a glicemia em 50% *in vivo*, sem danos teciduais. A biocompatibilidade e a ausência de resposta inflamatória destacam o potencial da via bucal para pacientes com dificuldades de adesão a terapias injetáveis. Diferentemente das abordagens intestinais, o sistema bucal evita a degradação enzimática e oferece absorção direta na circulação sistêmica, embora em área de absorção menor.

Ao comparar as estratégias discutidas, percebe-se uma divisão conceitual entre sistemas *mucoadesivos*, que buscam prolongar o contato com o epitélio, e sistemas *mucodifusivos*, que priorizam a penetração e o transporte ativo. Amaral et al. (2020) e Chellathurai et al.²⁶ se alinham ao primeiro grupo, enfatizando o papel

da quitosana na adesão e na estabilidade da insulina, enquanto Azevedo et al.²² e Li et al.²³ se enquadram no segundo, propondo modificação de superfície e funcionalização molecular para atravessar o epitélio intestinal. Essa diferença traduz dois paradigmas tecnológicos: um voltado à retenção e proteção, outro à penetração e direcionamento.

Há também convergências no uso de materiais poliméricos biodegradáveis, especialmente PLGA e PEG, presentes em Azevedo et al.²², Li et al.²³ e Fu et al.²⁴. Esses materiais garantem estabilidade, biocompatibilidade e controlam a taxa de degradação, permitindo ajustes finos na liberação da insulina. Por outro lado, as formulações baseadas em biopolímeros naturais — como quitosana e goma guar — exploradas por Amaral et al.²⁰ e Chellathurai et al.²⁶ apresentam vantagens ecológicas e menor custo, mas maior variabilidade em termos de uniformidade estrutural. Essa dualidade entre polímeros sintéticos e naturais reflete uma tensão recorrente entre padronização farmacêutica e sustentabilidade biotecnológica.

Outro ponto de contraste relevante é a temporalidade da liberação. Sistemas como os de Amaral et al.²⁰ e Azevedo et al.²² promovem liberação gradual, ideal para controle basal do DM2, enquanto os de Chen et al.²⁵ e Fu et al.²⁴ priorizam resposta rápida a variações glicêmicas, adequadas a perfis de DM1. Assim, a nanotecnologia permite ajustar o comportamento farmacocinético conforme o tipo de diabetes e o estilo de vida do paciente, viabilizando terapias mais personalizadas.

Em termos de eficácia, todos os estudos relataram reduções significativas na glicemia, variando entre 35% (Li, 2022) e 50% (Hasan et al.²¹; Vaidya e Mitragotri¹⁹). As formulações baseadas em receptores biológicos (FcRn, GLUT) apresentaram respostas mais rápidas e pronunciadas, enquanto os sistemas mucoadesivos e adaptativos obtiveram efeito prolongado e sustentado. Essa diferença reforça a complementaridade das abordagens: dispositivos sensíveis e rápidos podem ser combinados a sistemas de liberação lenta para reproduzir tanto o pico pós-prandial quanto a secreção basal de insulina.

Apesar dos avanços, os estudos analisados também revelam limitações que restringem a transposição clínica. A ausência de ensaios de longo prazo, a variabilidade entre espécies animais e a falta de dados farmacocinéticos humanos impedem a comparação direta entre as plataformas. Além disso, o custo de produção e a complexidade de escalonamento de microagulhas e sistemas responsivos à glicose ainda representam obstáculos à industrialização. Questões de estabilidade a temperatura ambiente e conformidade regulatória também permanecem críticas, especialmente para formulações contendo proteínas e líquidos iônicos.

Em conjunto, as evidências apontam para três tendências claras. Primeiramente, a biomimetização funcional, exemplificada por Azevedo et al.²², Hasan et al.²¹ e Chen et al.²⁵, que simulam processos fisiológicos naturais — como transporte mediado por receptor ou regulação glicêmica autorreferente — para otimizar a entrega do fármaco. Em segundo lugar, a integração multimodal, presente em Li et al.²³ e Chellathurai et al.²⁶, que combina propriedades estruturais e responsividade ambiental para transpor múltiplas barreiras biológicas. Por fim, observa-se uma transição de paradigma do transporte passivo para a ativação dinâmica, em que os nanossistemas respondem a estímulos químicos, biológicos ou físicos, aproximando-se de um conceito de “insulina inteligente”.

As abordagens discutidas demonstram que a nanotecnologia tem o potencial de transformar radicalmente o modo de administração da insulina e de peptídeos terapêuticos. Amaral et al.²⁰ e Azevedo et al.²² consolidam a viabilidade da via oral; Hasan et al.²¹ introduz o conceito de terapia gênica oral; Li avança na adaptabilidade microambiental; Chen et al.²⁵, Fu et al.²⁴ e Chellathurai et al.²⁶ consolidam as microagulhas e os adesivos inteligentes como alternativas minimamente invasivas; e Vaidya e Mitragotri¹⁹ reintroduz a via bucal como rota direta e segura. O diálogo entre essas propostas revela um cenário em que a nanotecnologia não apenas facilita a entrega de insulina, mas redefine o próprio conceito de administração de biofármacos, promovendo terapias mais fisiológicas, personalizadas e menos invasivas, com perspectivas reais de aplicação clínica no futuro próximo.

3.1.3 Nanocarreamento de fármacos não peptídicos

O avanço das terapias nanotecnológicas no tratamento do diabetes mellitus tem ampliado as possibilidades de aplicação de fármacos não peptídicos — especialmente hipoglicemiantes orais clássicos como gliclazida, metformina e isoxsuprina — com o objetivo de otimizar a biodisponibilidade, reduzir efeitos adversos e prolongar a ação terapêutica. A literatura recente revela um consenso sobre a superioridade dos sistemas nanoestruturados em relação às formulações convencionais, mas diverge quanto aos materiais utilizados, mecanismos de liberação e impacto farmacocinético.

O estudo de Nazief et al.²⁸ exemplifica de forma marcante o potencial das nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) no aumento da biodisponibilidade oral de fármacos hidrofóbicos. Ao encapsular a gliclazida — uma sulfonilureia de baixa solubilidade — em matriz lipídica de *Compritol*® 888 ATO estabilizada por poloxâmero 188, os autores obtiveram partículas esféricas com diâmetro médio de 246 nm e padrão de liberação bifásica, caracterizado por uma fase inicial rápida seguida de liberação sustentada. O aumento de cinco vezes na biodisponibilidade oral e a ação antidiabética mais prolongada evidenciaram o impacto da nanolipofilia na absorção intestinal e na proteção contra o metabolismo hepático. Em comparação aos comprimidos comerciais, as SLNs não apenas melhoraram a eficácia glicêmica como também reduziram a toxicidade, demonstrando segurança em estudo subagudo.

De modo convergente, Pereira et al.²⁹ e Sun et al.³³ validaram a versatilidade do polímero PLGA como matriz para o nanocarreamento da metformina, um fármaco hidrofílico de uso amplamente consolidado, mas limitado por baixa absorção e efeitos gastrointestinais adversos. Pereira et al.²⁹ relataram que a formulação PLGA+Met (10 mg/kg) apresentou liberação completa em 10 horas e modificação significativa nos parâmetros farmacocinéticos, com tempo médio de residência 11 vezes superior ao do fármaco livre. O aumento do volume aparente de distribuição e da meia-vida reforçou a hipótese de difusão controlada e eliminação mais lenta, o que potencialmente favorece o controle glicêmico sustentado.

Em complemento, Sun et al.³³ aplicaram homogeneização de alta pressão para produzir nanopartículas de PLGA encapsulando metformina (MH-PLGA), com diâmetro de 113 nm e eficiência de encapsulamento de 64,7%. As partículas, carregadas negativamente, proporcionaram liberação prolongada por 36 horas *in vitro* e redução glicêmica por até 10 horas *in vivo*, mantendo 95% de viabilidade celular em hepatócitos. Esses resultados reforçam a biocompatibilidade e a capacidade do PLGA de promover liberação sustentada sem causar efeitos colaterais gastrointestinais — um dos principais entraves da formulação oral convencional.

A comparação entre Nazief et al.²⁸ e os estudos de metformina revela um contraste fundamental entre o comportamento de fármacos lipofílicos e hidrofílicos dentro de sistemas nanoestruturados. Enquanto as SLNs de gliclazida dependem de uma matriz lipídica para aumentar a solubilidade e retardar a degradação, as nanopartículas de PLGA atuam como reservatórios controlados para compostos hidrofílicos, modulando o fluxo difusional. Ambas as abordagens resultam em biodisponibilidade superior, mas com mecanismos opostos: aumento de solubilização para fármacos pouco solúveis e controle de liberação para compostos hidrossolúveis.

O uso de estruturas híbridas também tem demonstrado resultados promissores. Dong et al.²⁷, ao desenvolver microesferas de PLGA contendo nanopartículas de lecitina encapsuladas com exenatida (Ex-NPs-PLGA-Ms), obtiveram um sistema de liberação sustentada por mais de 60 dias, com redução da liberação inicial explosiva e manutenção da concentração terapêutica por 30 dias *in vivo*. Embora o estudo se concentre em um peptídeo, ele ilustra um conceito de engenharia aplicável também a fármacos não peptídicos: o encapsulamento duplo (*core-shell*) que combina estabilidade coloidal com controle temporal. A aplicação desse princípio pode inspirar futuras formulações combinando PLGA e SLNs para moléculas pequenas, como metformina e gliclazida.

O desenvolvimento de estruturas metal-orgânicas (MOFs) também marca uma inovação relevante. Mohamed et al.³² exploraram o uso do nanoMIL-89, um MOF com propriedades antioxidantes e cardioprotetoras, como veículo para a metformina (MET@nanoMIL-89). Essa formulação demonstrou liberação sustentada por 96 horas e efeitos vasoprotetores, incluindo aumento de eNOS fosforilada e redução de CXCL-8, sugerindo não apenas controle glicêmico, mas também benefício endotelial. O diferencial do estudo reside na ampliação do escopo terapêutico: o nanocarreador não apenas entrega o fármaco, mas atua sinergicamente na modulação da inflamação e do estresse oxidativo, fatores centrais nas complicações cardiovasculares do diabetes.

Esse enfoque multifuncional aproxima o trabalho de Mohamed et al.³² do de Abou-Taleb et al.³¹, que desenvolveram uma formulação nasal de invasomas contendo isoxsuprina (IXS) para tratar aterosclerose acelerada pelo diabetes. A formulação, composta por fosfolipídios, cineol e etanol, alcançou eficiência de encapsulamento de 72%, tamanho de 210 nm e alta permeação mucosal, com efeitos antidiabéticos e antiateroscleróticos significativos: redução de LDL em 89%, triglicerídeos em 51% e glicose em 41%. Além do efeito glicêmico, observou-se aumento de 45% no HDL e regressão de lesões ateroscleróticas. Comparado a Mohamed et al.³², que empregaram o MOF como estratégia de liberação vascular, Abou-Taleb et al.³¹ associou permeação nasal e modulação lipídica, demonstrando o potencial do nanocarreamento para abordar a complexidade metabólica do diabetes associado à dislipidemia.

Cesur et al.³⁰ introduziram outra vertente tecnológica ao utilizar microbolhas/nanopartículas poliméricas geradas por microfluídica, carregadas com metformina. O uso de microbolhas permitiu controlar o diâmetro (70 nm nas nanopartículas) e garantir liberação sequencial: rápida em pH 1,2 e prolongada em pH 7,4. Essa adaptação ao ambiente gastrointestinal combina as vantagens das SLNs lipídicas e das partículas de PLGA, oferecendo estabilidade gástrica e liberação intestinal controlada. A técnica microfluídica se destaca pela precisão na dispersão e pela possibilidade de escalonamento industrial com menor variação de tamanho, o que ainda é um desafio nos métodos convencionais.

As convergências entre Nazief et al.²⁸, Pereira et al.²⁹, Sun et al.³³, Mohamed et al.³², Abou-Taleb et al.³¹ e Cesur et al.³⁰ são evidentes quanto à melhoria farmacocinética e redução de efeitos colaterais. Todos os estudos confirmam prolongamento da meia-vida plasmática, liberação sustentada e ausência de toxicidade significativa. A principal divergência reside na escolha do material base e na via de administração. As formulações lipídicas (Nazief et al.²⁸) e de MOFs (Mohamed et al.³²) privilegiam fármacos lipofílicos e liberação prolongada; as poliméricas (Pereira et al.²⁹, Sun et al.³³, Cesur et al.³⁰) favorecem moléculas hidrofílicas; e as invasômicas (Abou-Taleb et al.³¹) ampliam a permeabilidade de compostos moderadamente solúveis, aplicando-se a vias alternativas como a nasal.

Em termos de mecanismo de liberação, Nazief et al.²⁸ e Sun et al.³³ observaram perfis bifásicos: uma fase inicial de explosão, útil para atingir concentração terapêutica rapidamente, seguida de liberação prolongada. Já Mohamed et al.³² e Abou-Taleb et al.³¹ enfatizaram perfis sustentados lineares, focados em aplicações cardiovasculares e anti-inflamatórias, onde flutuações plasmáticas devem ser minimizadas. Essa diferença reflete o equilíbrio entre eficácia imediata e segurança hemodinâmica — fator crucial no tratamento de pacientes com comorbidades.

Do ponto de vista terapêutico, as formulações revisadas demonstram três trajetórias distintas de aplicação: (1) otimização de fármacos clássicos, como metformina e gliclazida, para administração oral prolongada; (2) abordagens combinadas, que unem controle glicêmico e proteção cardiovascular (Mohamed et al.³², Abou-Taleb et al.³¹); e (3) inovação tecnológica, com novos métodos de produção e adaptação ambiental (Cesur et al.³⁰). A presença de efeitos pleiotrópicos, como antioxidância e melhora do perfil lipídico, amplia o papel da nanotecnologia além da simples liberação de fármaco, aproximando-a de uma terapêutica sistêmica multimodal.

Outro ponto de convergência importante é a segurança dos sistemas desenvolvidos. Nenhum dos estudos relatou toxicidade significativa em órgãos-alvo, mesmo em regimes repetidos. A biocompatibilidade foi confirmada por histopatologia (Nazief et al.²⁸, Abou-Taleb et al.³¹), viabilidade celular (Sun et al.³³, Cesur et al.³⁰) e ausência de inflamação tecidual (Mohamed et al.³²). Essa consistência sugere maturidade tecnológica dos materiais empregados — especialmente PLGA, lipídios fisiológicos e estruturas porosas de MOFs — como candidatos a ensaios clínicos.

Contudo, persistem desafios para a translação clínica. A maioria dos trabalhos limita-se a modelos murinos, com variabilidade significativa em doses e parâmetros farmacocinéticos. Fatores como estabilidade térmica, interações com proteínas plasmáticas e custo de produção em escala industrial ainda carecem de padronização. Além disso, sistemas altamente complexos, como MOFs e invasomas, exigem validação regulatória específica devido ao comportamento híbrido entre fármaco e dispositivo.

As divergências metodológicas também refletem diferentes prioridades de pesquisa. Nazief et al.²⁸ e Sun et al.³³ focaram na eficiência farmacológica e estabilidade química; Mohamed et al.³² e AbouTaleb et al.³¹ priorizaram efeitos metabólicos e vasculares; enquanto Cesur et al.³⁰ explorou inovação em processo e engenharia de partículas. Essa diversidade, longe de fragmentar o campo, reforça a interdisciplinaridade da nanotecnologia farmacêutica, que integra física de materiais, bioquímica e farmacologia clínica.

De modo geral, o conjunto das evidências permite afirmar que o nanocarreamento de fármacos não peptídicos redefine o paradigma terapêutico do diabetes, transformando moléculas convencionais em plataformas multifuncionais. Os estudos analisados demonstram que nanopartículas lipídicas, poliméricas e híbridas são capazes de modificar radicalmente a farmacocinética da gliclazida e da metformina, reduzir a toxicidade gastrointestinal, prolongar a ação e agregar benefícios cardiovasculares. A convergência de resultados entre diferentes matrizes materiais — lipídicas (Nazief et al.²⁸), poliméricas (Pereira et al.²⁹, Sun et al.³³, Cesur et al.³⁰), metal-orgânicas (Mohamed et al.³²) e invasômicas (Abou-Taleb et al.³¹) — confirma a viabilidade do nanocarreamento como estratégia transversal para fármacos de naturezas físico-químicas distintas.

3.1.4 Segurança, qualidade e avaliação pré-clínica/clínica

A segurança e a eficácia terapêutica das formulações nanotecnológicas no tratamento do diabetes mellitus têm sido foco de intensas investigações pré-clínicas e, mais recentemente, de ensaios clínicos exploratórios. As evidências apontam que a nanomedicina tem o potencial de ampliar a margem terapêutica dos fármacos tradicionais, reduzir toxicidades sistêmicas e promover efeitos metabólicos adicionais, mas também evidenciam desafios na padronização, controle de qualidade e translação dos resultados experimentais para humanos. Os estudos analisados nesta seção apresentam convergências quanto ao papel das nanopartículas em modular o estresse oxidativo e a inflamação, restaurar funções hepáticas, renais e pancreáticas, e garantir biocompatibilidade, embora se diferenciem quanto aos materiais empregados, vias de administração e níveis de validação experimental.

O estudo de Edam, Aldokheily e Al-Yaseen³⁷ é representativo da vertente de nanotoxicologia aplicada à farmacoterapia antidiabética. Utilizando um sistema de microemulsão para gerar nanopartículas de metformina com tamanho médio de 29,5 nm, os autores demonstraram notável efeito renoprotetor em ratos com nefropatia diabética induzida por estreptozotocina (STZ). A formulação promoveu reduções significativas na glicemia, ureia, creatinina e albuminúria, além de restaurar níveis séricos de albumina, indicando proteção glomerular e tubular. O uso de microscopia eletrônica assegurou controle de qualidade estrutural e estabilidade coloidal, enquanto os resultados *in vivo* evidenciaram biocompatibilidade após administração oral prolongada por 60 dias. Esse modelo experimental reforça a importância do tamanho nanométrico e da homogeneidade de

partículas como determinantes de biodistribuição e segurança renal, aspectos essenciais à avaliação pré-clínica de qualquer nanofármaco.

De forma complementar, Elmetwalli et al.³⁶ investigaram nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs) em ratos diabéticos, enfocando o eixo hepático do estresse oxidativo. O tratamento com ZnONPs reduziu marcadores inflamatórios (TNF- β), produtos de peroxidação lipídica (MDA) e espécies reativas de oxigênio (ROS), além de aumentar glutatona (GSH) e normalizar transaminases hepáticas. Os efeitos antioxidantes e antiapoptóticos foram confirmados histologicamente pela diminuição da infiltração inflamatória e da expressão de p53 em hepatócitos. A segurança foi inferida pela ausência de necrose hepática e pela melhora dos perfis glicêmico e lipídico. Em comparação com Edam, Aldokheily e Al-Yaseen³⁷, ambos os estudos utilizam modelos de diabetes induzido por STZ, mas com diferentes alvos fisiológicos — rim e fígado — demonstrando que a avaliação toxicológica de nanopartículas deve considerar múltiplos órgãos de eliminação e metabolismo. A eficácia das ZnONPs ilustra ainda a função terapêutica dual de certos nanomateriais, capazes de atuar tanto como carreadores quanto como agentes farmacológicos autônomos, o que amplia a complexidade dos protocolos de segurança.

A investigação de Hosni et al.³⁵ introduz uma perspectiva integradora ao combinar propriedades antioxidantes e antidiabéticas em uma única plataforma de quitosana carregada com timoquinona (TQCsNPs). As nanopartículas apresentaram alta eficiência de encapsulamento (75,7%), liberação sustentada e ausência de citotoxicidade em fibroblastos humanos (MRC-5). No modelo STZ/nicotinamida, o tratamento reduziu glicemia, dislipidemia e marcadores inflamatórios, além de restaurar a morfologia das ilhotas pancreáticas. O destaque do estudo é a comparação direta entre TQ livre, CsNPs em branco, metformina e TQ-CsNPs, demonstrando que apenas a formulação nanoestruturada combinou eficácia metabólica superior e segurança celular. Essa abordagem reforça a relevância da biocompatibilidade polimérica e da análise *in vitro* prévia para reduzir riscos de toxicidade sistêmica *in vivo*. Em contraste com Elmetwalli et al.³⁶, cujo nanomaterial inorgânico depende de reatividade redox, Hosni et al.³⁵ prioriza o encapsulamento biopolimérico de compostos bioativos, aproximando-se de critérios clínicos de segurança por eliminar metais pesados e minimizar acúmulo tecidual.

Enquanto os três estudos anteriores permanecem em estágio pré-clínico, Tatovic et al.³⁴ avançaram para a esfera clínica ao avaliar a segurança da administração intradérmica de nanopartículas de ouro conjugadas ao peptídeo de pró-insulina (C19-A3 GNP) por microagulhas ocas em pacientes com diabetes tipo 1. Os resultados preliminares revelaram boa tolerabilidade, ausência de eventos adversos graves e retenção cutânea prolongada, favorecendo o potencial imunomodulador tolerogênico. A combinação de GNPs com autoantígenos representa uma inovação paradigmática, pois substitui a abordagem glicêmica clássica por uma imunoterapia antígeno-específica destinada a induzir tolerância imunológica. Apesar do número reduzido de participantes e da ausência de dados de eficácia, o estudo de Tatovic et al.³⁴ se destaca por representar uma das raras transições da nanomedicina diabética para avaliação clínica em humanos, reforçando a viabilidade translacional quando os critérios de segurança, pureza e controle de dose são rigorosamente atendidos.

A pesquisa de Soliman, Elguindy e Saleh³⁸ amplia o debate ao propor a combinação de resveratrol e nanopartículas de selênio estabilizadas com quitosana (CS/Res/SeNPs) como estratégia integrada de manejo do diabetes tipo 2 e suas complicações. Em modelo murino de diabetes induzido por dieta rica em gordura e STZ, as formulações reduziram hiperglicemia, resistência à insulina e dislipidemia, além de normalizar enzimas hepáticas e renais. O grupo CS/Res/SeNPs-10 apresentou o melhor desempenho, com forte ação antioxidante, anti-inflamatória e antiapoptótica, confirmada por análises histológicas e moleculares. O *docking* molecular revelou ligação do resveratrol a proteínas-chave da via PI3K/AKT/mTOR, sugerindo que o nanocarreamento potencializa a interação do composto com alvos intracelulares. A segurança foi assegurada pela ausência de alterações hematológicas e pela normalização de biomarcadores hepatorrenais, indicando que

a combinação de compostos naturais e nanomateriais biocompatíveis pode alcançar alto desempenho terapêutico sem toxicidade significativa.

Ao confrontar os achados de Edam, Aldokheily e Al-Yaseen³⁷, Elmetwalli et al.³⁶, Hosni et al.³⁵, Tatovic et al.³⁴ e Soliman, Elguindy e Saleh³⁸ observa-se uma convergência em torno de três eixos centrais: biocompatibilidade e segurança sistêmica, função antioxidante e anti-inflamatória, e translação clínica baseada em qualidade e rastreabilidade. Todos os estudos, independentemente do tipo de nanomaterial, relatam ausência de toxicidade aguda e melhora significativa de parâmetros bioquímicos, o que reforça a segurança pré-clínica. Entretanto, há divergências metodológicas e conceituais quanto à forma de avaliar a toxicidade crônica e à dependência do modelo animal. Enquanto Edam, Aldokheily e Al-Yaseen³⁷ e Elmetwalli et al.³⁶ mensuraram parâmetros bioquímicos clássicos (ureia, creatinina, enzimas hepáticas), Hosni et al.³⁵ e Soliman, Elguindy e Saleh³⁸ incorporaram análises histopatológicas e moleculares, mais sensíveis para detectar alterações subcelulares. Já Tatovic et al.³⁴, ao adotar o modelo clínico, desloca o foco para reações adversas, imunogenicidade e farmacocinética, inaugurando um novo patamar de avaliação da qualidade nanotecnológica.

Do ponto de vista dos materiais utilizados, observa-se que os compostos orgânicos e biopoliméricos (quitosana, resveratrol, timoquinona) tendem a apresentar melhor perfil de biocompatibilidade, enquanto os inorgânicos (ouro, óxido de zinco, selênio) exibem forte capacidade antioxidante e estabilidade estrutural, mas requerem monitoramento rigoroso de acúmulo e efeitos redox. Elmetwalli et al.³⁶ e Soliman, Elguindy e Saleh³⁸ evidenciaram a capacidade de metais traço (Zn, Se) atuarem tanto como cofatores enzimáticos quanto como moduladores de vias de sinalização antioxidante, mas também indicaram a necessidade de controle de dose para evitar reatividade excessiva. Já Hosni et al.³⁵ demonstrou que a quitosana pode neutralizar parte dessa reatividade, funcionando como matriz estabilizadora e atenuadora da toxicidade potencial.

Em relação à qualidade e caracterização físico-química, todos os estudos utilizaram técnicas robustas — MET, FTIR, DLS, XRD — para confirmar tamanho, morfologia e homogeneidade das partículas. A faixa de tamanho variou entre 29 nm (Edam, Aldokheily e Al-Yaseen³⁷) e 84 nm (Hosni et al.³⁵), dentro dos parâmetros recomendados para estabilidade coloidal e absorção eficiente. No entanto, poucos trabalhos abordaram variabilidade interlote, pureza de reagentes ou estabilidade de armazenamento, etapas cruciais para o avanço regulatório. Tatovic et al.³⁴ destacam-se por incluir testes de pureza, rastreabilidade e farmacovigilância, seguindo protocolos compatíveis com Boas Práticas Clínicas (GCP). Esse contraste evidencia o hiato entre as abordagens experimentais e os requisitos exigidos por agências regulatórias como EMA e FDA para aprovação de nanomedicamentos.

As evidências também indicam diferenças nas vias de administração e suas implicações na segurança. Edam, Aldokheily e Al-Yaseen³⁷ e Hosni et al.³⁵ empregaram administração oral, associada à conveniência e menor risco infeccioso, enquanto Tatovic et al.³⁴ utilizou via intradérmica e Elmetwalli et al.³⁶ optou pela parenteral. A via oral demonstrou ser eficaz para nanopartículas encapsuladas em biopolímeros, com boa biodistribuição e mínima toxicidade. Já os sistemas metálicos demandam rotas controladas e monitoramento de biodistribuição por imagem, devido ao risco de bioacumulação hepática e renal. O ensaio clínico de Tatovic et al.³⁴ é o único a avaliar farmacocinética em humanos, evidenciando retenção local prolongada e ausência de reações sistêmicas, mas ainda sem dados de eficácia glicêmica.

A partir da análise comparativa, emerge uma tendência de integração funcional entre eficácia e segurança. Os sistemas estudados não apenas corrigem disfunções glicêmicas, mas também protegem órgãos-alvo do diabetes — fígado, rim, pâncreas e vasos — por mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios. Essa multifuncionalidade redefine a avaliação de segurança, que passa a considerar benefícios sistêmicos e não apenas ausência de toxicidade. Soliman, Elguindy e Saleh³⁸ e Hosni et al.³⁵ demonstram que nanopartículas podem reverter apoptose e remodelar tecidos, enquanto Edam, Aldokheily e Al-Yaseen³⁷ e Elmetwalli et al.³⁶

confirmam melhora em biomarcadores sem danos estruturais. A convergência entre segurança e eficácia evidencia o amadurecimento das pesquisas em nanomedicina, aproximando-se de critérios de eficácia clínica.

Apesar dos resultados promissores, persistem desafios éticos e regulatórios. A extrapolação de dados animais para humanos ainda é limitada pela diferença na absorção, metabolismo e resposta imune. A falta de padronização nos modelos experimentais — doses, tempo de exposição e parâmetros de avaliação — dificulta comparações diretas e metanálises quantitativas. Além disso, a ausência de estudos toxicológicos crônicos e de avaliações genotóxicas limita a compreensão do impacto a longo prazo. Nesse contexto, o estudo clínico de Tatovic et al.³⁴ representa uma exceção valiosa, sugerindo que a translação bem-sucedida depende de projetos multidisciplinares e de uma abordagem regulatória alinhada às diretrizes internacionais de nanosegurança.

Os resultados reunidos apontam para uma convergência sólida entre os estudos analisados: a nanotecnologia aplicada ao diabetes combina eficácia terapêutica com segurança biológica quando fundamentada em materiais biocompatíveis, controle rigoroso de qualidade e validação pré-clínica estruturada. Edam, Aldokheily e Al-Yaseen³⁷ e Elmetwalli et al.³⁶ demonstram reno e hepatoproteção; Hosni et al.³⁵ e Soliman, Elguindy e Saleh³⁸ ampliam a perspectiva para regeneração pancreática e modulação molecular; Tatovic et al.³⁴ confirma a transição segura para aplicação humana. Divergências quanto ao tipo de nanomaterial e à via de administração reforçam a importância de estratégias personalizadas conforme o alvo fisiológico e o perfil clínico do paciente.

3.1.5 Translação clínica, regulação e tendências

O avanço da nanotecnologia aplicada ao tratamento do diabetes mellitus tem alcançado novos patamares de sofisticação científica e translacional, aproximando as formulações experimentais de aplicações clínicas concretas. A convergência entre inovação tecnológica, avaliação regulatória e eficácia terapêutica sustenta uma nova geração de nanomedicamentos voltados à liberação controlada, sensibilidade à glicose e aumento da adesão terapêutica. Entretanto, os estudos divergem quanto à escalabilidade industrial, segurança a longo prazo e integração regulatória, refletindo desafios que ainda se interpõem à plena implementação clínica.

O trabalho de Karthick et al.⁴⁶ inaugura esse panorama ao demonstrar a nanoencapsulação de glimepirida (GLM) em nanopartículas de quitosana (GLM-CS), obtendo eficiência de encapsulamento de 91,4% e liberação sustentada por 32 horas. A formulação mostrou atividade antidiabética comparável à acarbose, inibindo as enzimas α -amilase e α -glicosidase, o que sugere controle glicêmico estável e potencial melhora da adesão terapêutica. A simplicidade metodológica e o uso de polímeros biodegradáveis reforçam o potencial translacional da tecnologia, ainda que restrita ao contexto *in vitro*.

Xu et al.³⁹ e Pinto et al.⁴⁴ expandem essa discussão para os nanossistemas orais de peptídeos, um dos maiores desafios clínicos da farmacologia antidiabética. Xu et al.³⁹ desenvolveram nanocápsulas lipídicas contendo exenatida, capazes de aumentar a secreção endógena de GLP-1 em modelos celulares e murinos, com melhora da tolerância à glicose, redução da resistência à insulina e diminuição da esteatose hepática. A biodisponibilidade oral de 4% obtida é modesta, mas relevante considerando as barreiras gastrointestinais enfrentadas por fármacos peptídicos. Já Pinto et al.⁴⁴ introduziram nanopartículas direcionadas ao receptor Fc neonatal (FcRn), que possibilitaram absorção intestinal aprimorada e efeito glicorregulatório semelhante à semaglutida subcutânea. Essa estratégia — posteriormente confirmada em modelo murino transgênico (Pinto et al.⁴⁴, *ACS Nano*) — representa um avanço significativo na equivalência farmacológica entre vias oral e parenteral, um marco na busca por terapias menos invasivas e de melhor adesão.

O estudo de Ji et al.⁴⁸ apresenta um salto qualitativo ao formular um complexo polimérico responsivo à glicose para administração oral de insulina, testado em camundongos e suínos. A tecnologia baseia-se em

copolímeros anfífilos que formam micelas sensíveis à hiperglicemia, liberando insulina diretamente no fígado e recriando o gradiente portal-periférico fisiológico. O resultado foi o controle glicêmico sustentado por 24 horas sem episódios de hipoglicemia, tanto em modelos murinos quanto suínos, demonstrando segurança e eficiência em duas espécies. Esse estudo representa um dos exemplos mais robustos de translação pré-clínica, uma vez que o modelo suíno mimetiza a fisiologia humana, o que reforça a viabilidade clínica dessa formulação.

Rehmani et al.⁴² seguiram a mesma linha de viabilidade oral ao desenvolver nanocomplexos não covalentes de insulina baseados em tecnologia GET (*Guanidinium-Enhanced Transport*), que melhoraram a transcitose intestinal e mantiveram a atividade funcional da insulina internalizada. A redução glicêmica observada em animais diabéticos até níveis normoglicêmicos e o sucesso em múltiplas administrações diárias consolidam esse sistema como um candidato promissor para ensaios clínicos. Comparativamente, Ji et al.⁴⁸ priorizaram liberação hepática seletiva, enquanto Rehmani et al.⁴² focaram na permeabilidade intestinal; ambos enfrentam, no entanto, o desafio de estabilizar o peptídeo frente à degradação enzimática e às flutuações do pH gastrointestinal.

A inovação na via de administração é outro eixo fundamental. Khopade et al.⁴⁹ propuseram um hidrogel sublingual carregado com nanolipossomas de GLP-1 humano, contornando o metabolismo de primeira passagem e prolongando o tempo de permanência do peptídeo na corrente sanguínea. Em ratos diabéticos, o sistema reduziu hipoglicemia e aumentou a adesão ao tratamento, demonstrando vantagens sobre a via oral e parenteral. De forma análoga, Dholakia et al.⁴⁵ exploraram a via pulmonar, administrando nanopartículas de quitosana com genisteína em pó inalável (DPI). A formulação apresentou 87% de eficiência de aprisionamento e 85% de liberação sustentada, com redução de 85% na glicemia em modelos animais. As vias alternativas — sublingual e pulmonar — representam tendências crescentes na nanotecnologia farmacêutica, pois associam conveniência ao rápido início de ação e ao bypass hepático.

As estratégias de liberação responsiva à glicose, exemplificadas por Bai et al.⁴¹, introduzem uma dimensão inteligente ao tratamento. O nanogel de amido oxidado conjugado à lectina Concanavalina A permitiu liberação adaptativa de exenatida conforme a concentração de glicose, restaurando a euglicemia sem risco de hipoglicemia. A plataforma mimetiza a função das células β pancreáticas, integrando regulação automatizada e biocompatibilidade. Em contraste com Ji et al.⁴⁸, cuja liberação era controlada por polímeros anfífilos, Bai et al.⁴¹ priorizaram uma resposta bioquímica direta, representando um passo em direção ao “pâncreas artificial molecular”.

Hasan et al.²¹ expandem o conceito de responsividade e regulação molecular ao desenvolver um sistema de *gene delivery* oral mediado por anticorpo IgG1-Fc para o gene do GLP-1. O sistema demonstrou redução de 50% na glicemia de camundongos diabéticos e ausência de toxicidade tecidual. Trata-se de uma proposta de translação radical, pois substitui o fornecimento exógeno de peptídeo pela expressão endógena sustentada de incretinas. Essa abordagem, embora ainda distante de aplicação clínica, inaugura a intersecção entre nanotecnologia e terapia gênica, que exigirá novas regulamentações de biossegurança e rastreabilidade.

No campo dos nanossistemas multifuncionais, Xiao et al.⁵⁰ desenvolveram lipossomas funcionalizados com aptâmeros, coencapsulando exenatida-4 e coenzima Q10. O sistema apresentou eficiência de encapsulamento elevada, reduziu espécies reativas de oxigênio e restaurou a função mitocondrial e pancreática, combinando ações antioxidantes e glicorregulatórias. Essa estratégia sinérgica aborda o diabetes como doença metabólica sistêmica, não apenas como disfunção glicêmica, representando uma tendência emergente de “nanomedicinas combinatórias”.

A tradução para estudos clínicos já começa a emergir, como demonstra Baek et al.⁴⁰ em um ensaio multicêntrico com partículas de sílica mesoporosa (SiPore15®). A formulação, administrada oralmente a pacientes pré-diabéticos e com diabetes tipo 2 inicial, reduziu a HbA1c e melhorou parâmetros metabólicos

com efeitos colaterais mínimos. Este é um dos poucos estudos clínicos com evidências quantitativas de eficácia glicêmica e segurança, representando um marco na transição das nanomedicinas antidiabéticas para o uso humano. Em comparação com as formulações peptídicas e gênicas ainda em fase experimental, o SiPore15 mostra como materiais inorgânicos biocompatíveis podem alcançar validação clínica mais rápida, desde que apresentem perfil toxicológico simples e boa reprodutibilidade industrial.

Ao confrontar as abordagens dos diferentes autores, observa-se convergência em três frentes centrais: translação terapêutica, integração tecnológica e viabilidade regulatória. Em termos de translação, Ji et al.⁴⁸, Rehmani et al.⁴² e Baek et al.⁴⁰ demonstram o elo mais forte entre eficácia pré-clínica e aplicabilidade em humanos. As formulações orais responsivas à glicose e as vias não invasivas (Khopade et al.⁴⁹, Dholakia et al.⁴⁵) evidenciam um movimento consistente em direção à humanização das terapias, reduzindo barreiras de adesão e riscos de hipoglicemia. Em contrapartida, Hasan et al.²¹ e Xiao et al.⁵⁰ apontam tendências emergentes na terapia gênica e na coentrega combinatória, ainda que demandem validação regulatória extensa.

No eixo da integração tecnológica, destaca-se o uso crescente de ligantes direcionadores (FcRn, aptâmeros, lectinas) e de polímeros inteligentes sensíveis ao pH, à glicose ou à temperatura, que conferem precisão e responsividade aos sistemas. Pinto et al.⁴⁷ e Bai et al.⁴¹ incorporam reconhecimento molecular ativo; Ji et al.⁴⁸ e Rehmani et al.⁴² aplicam engenharia polimérica dinâmica; Khopade et al.⁴⁹ e Dholakia et al.⁴⁵ inovam nas vias de absorção. Apesar das diferenças, todas as tecnologias buscam modular o tempo de ação e reduzir a variabilidade glicêmica, aproximando-se de um modelo de liberação fisiológica.

No âmbito regulatório, a ausência de diretrizes específicas para nanomedicamentos antidiabéticos permanece um obstáculo significativo. Enquanto Baek et al.⁴⁰ conseguiram avançar até ensaio clínico devido à simplicidade composicional do SiPore15®, formulações híbridas, como as de Hasan et al.²¹ e Xiao et al.⁵⁰, enfrentam barreiras adicionais por envolverem genes e múltiplos princípios ativos. Agências como FDA e EMA têm recomendado a padronização de parâmetros físico-químicos, estudos comparativos com formulações convencionais e rastreabilidade completa de partículas. A adoção de protocolos baseados em Boas Práticas de Fabricação (GMP) e de dossiês de Caracterização Avançada (NANO-QC) torna-se cada vez mais mandatória para progressão clínica.

Outro desafio regulatório é a complexidade analítica dos nanossistemas. Ensaios como os de Ji et al.⁴⁸ e Rehmani et al.⁴², que envolvem mecanismos responsivos e autoajustáveis, exigem novos parâmetros de controle de qualidade dinâmico, que ainda não estão incorporados às normativas tradicionais. O desenvolvimento de metodologias padronizadas de liberação controlada, rastreabilidade de biodistribuição e monitoramento de imunogenicidade será essencial para o avanço seguro dessas tecnologias.

As tendências emergentes apontam para a consolidação de quatro direções principais: (1) liberação responsiva à glicose, como em Bai et al.⁴¹ e Ji et al.⁴⁸, promovendo autoregulação terapêutica; (2) vias não invasivas, como as sublinguais e pulmonares (Khopade et al.⁴⁹, Dholakia et al.⁴⁵), que ampliam adesão e conforto do paciente; (3) entregas direcionadas e personalizadas, via reconhecimento molecular (Pinto et al.⁴⁷, Xiao et al.⁵⁰, Hasan et al.²¹); e (4) validação clínica progressiva, exemplificada por Baek et al.⁴⁰, que demonstram o primeiro passo da aceitação regulatória.

A análise integrada das referências evidencia que a translação clínica da nanotecnologia antidiabética está em curso, sustentada por resultados promissores de eficácia e segurança. Contudo, a heterogeneidade dos materiais, métodos e vias de administração exige padronização e cooperação regulatória internacional. A tendência aponta para nanossistemas cada vez mais inteligentes, capazes de sincronizar liberação de fármacos, regeneração tecidual e proteção celular, aproximando-se da fisiologia pancreática natural. A regulação, por sua vez, deverá evoluir de um modelo estático de avaliação para um paradigma dinâmico de qualidade por design, incorporando predição biológica, controle contínuo e rastreabilidade digital de partículas.

Portanto, a nanotecnologia aplicada ao tratamento do diabetes transita de um estágio experimental para uma fase de consolidação translacional e regulatória. Estudos como os de Ji et al.⁴⁸, Pinto e Baek et al.⁴⁰ marcam a passagem de uma nanotecnologia promissora para uma nanomedicina viável. A convergência entre inovação científica, segurança comprovada e regulamentação adaptativa determinará a próxima geração de terapias antidiabéticas — mais seguras, inteligentes e personalizadas.

4. Conclusão

A presente revisão integrativa possibilitou uma análise abrangente das evidências recentes sobre o uso de nanossistemas aplicados ao tratamento do diabetes mellitus, destacando o potencial dessas tecnologias para aprimorar a eficácia terapêutica, a segurança e a adesão dos pacientes. O processo de seleção, descrito no fluxograma PRISMA, resultou na inclusão de 41 estudos, distribuídos conforme os eixos temáticos apresentados nas tabelas analíticas, que abordaram avanços em sistemas de liberação de insulina, análogos de incretinas e formulações antioxidantes multifuncionais.

Os resultados apontaram que as nanopartículas e nanogéis desenvolvidos em diferentes matrizes — poliméricas, lipídicas e híbridas — demonstraram alta biocompatibilidade e eficiência na liberação controlada e direcionada de fármacos. Os sistemas responsivos a estímulos, como pH e glicose, mostraram-se particularmente eficazes na regulação prolongada da glicemia, reduzindo os riscos de hipoglicemia. Observou-se ainda que os nanocarreadores orais e sublinguais possibilitaram superar barreiras gastrointestinais e hepáticas, elevando a biodisponibilidade de peptídeos como GLP-1 e semaglutida.

A nanotecnologia representa um campo promissor para o desenvolvimento de terapias mais seguras e personalizadas no controle do diabetes mellitus, com potencial de substituir ou complementar as vias tradicionais de administração de insulina e análogos, promovendo avanços significativos na farmacoterapia e na qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Souza VB, Souza DC. Nanotecnologia aplicada na farmácia: inovações no desenvolvimento de fármacos e sistemas de liberação controlada. *Asclepius International Journal of Scientific Health Science*. 2025 Mar 5;4(3):01-10. Available from: <https://asclepiushealthjournal.com/index.php/aijshs/article/download/29/24>
2. Simos YV, Spyrou K, Patila M, Karouta N, Stamatis H, Gournis D, Dounousi E, Peschos D. Trends of nanotechnology in type 2 diabetes mellitus treatment. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2021 Jan 1;16(1):62-76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087619310098>
3. Sarkhel S, Shuvo SM, Ansari MA, Mondal S, Kapat P, Ghosh A, Sarkar T, Biswas R, Atanase LI, Carauleanu A. Nanotechnology-based approaches for the management of diabetes mellitus: an innovative solution to long-lasting challenges in antidiabetic drug delivery. *Pharmaceutics*. 2024 Dec 9;16(12):1572. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/12/1572>
4. Mandal D, Sarmah JK, Gupta J. NanoRevolution: pioneering applications of nanotechnology in type II diabetes care. *Engineering Proceedings*. 2023 Oct 26;56(1):56. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-4591/56/1/56>

5. Caturano A, Nilo R, Nilo D, Russo V, Santonastaso E, Galiero R, Rinaldi L, Monda M, Sardu C, Marfella R, Sasso FC. Advances in nanomedicine for precision insulin delivery. *Pharmaceuticals*. 2024 Jul 15;17(7):945. Available from: <https://www.mdpi.com/14248247/17/7/945>
6. Li Y, Chen Q, Wang T, Ji Z, Regmi S, Tong H, Ju J, Wang A. Advances in microneedle-based drug delivery system for metabolic diseases: structural considerations, design strategies, and future perspectives. *Journal of Nanobiotechnology*. 2025 May 16;23(1):350. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12951-025-03432-9.pdf>
7. Alimardani V, Abolmaali SS, Yousefi G, Rahiminezhad Z, Abedi M, Tamaddon A, Ahadian S. Microneedle arrays combined with nanomedicine approaches for transdermal delivery of therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan 6;10(2):181. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/2/181>
8. Pereira ASBF. Efeitos da nanopartícula de ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA) associada ao cloridrato de metformina na doença periodontal em ratos diabéticos. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2022. Available from: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/51980>
9. Guan W, Zhang L. Applications and prospects of biomaterials in diabetes management. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2025 Mar 7;13:1547343. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-andbiotechnology/articles/10.3389/fbioe.2025.1547343/pdf>
10. Wang P, Liu Q, Zhao H, et al. Nanopartículas teranósticas direcionadas ao miR-216a promovem a proliferação de células secretoras de insulina em modelo animal de diabetes tipo 1. *Sci Rep*. 2020;10:5302. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62269-4>
11. Agazzi ML, Herrera SE, Cortez ML, Marmisollé WA, Tagliazucchi M, Azzaroni O. Insulin delivery from glucose-responsive, self-assembled, polyamine nanoparticles: Smart “sense-and-treat” nanocarriers made easy. *Chem Eur J*. 2020;26(11):2456-63. doi:10.1002/chem.201905075
12. Abdel-Moneim A, El-Shahawy A, Yousef AI, Abd El-Twab SM, Elden ZE, Taha M. Novel polydatin-loaded chitosan nanoparticles for safe and efficient type 2 diabetes therapy: In silico, in vitro and in vivo approaches. *Int J Biol Macromol*. 2020;154:1496-504. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.11.031
13. El-Shahawy AA, Abdel-Moneim A, Ebeid AS, Eldin ZE, Zanaty MI. A novel layered double hydroxide-hesperidin nanoparticles exert antidiabetic, antioxidant and anti-inflammatory effects in rats with diabetes. *Mol Biol Rep*. 2021;48(6):5217-32. doi:10.1007/s11033-02106527-2
14. He M, Yu P, Hu Y, Zhang J, He M, Nie C, Chu X. Erythrocyte-membrane-enveloped biomineralized metal-organic framework nanoparticles enable intravenous glucose-responsive insulin delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2021;13(17):19648-59. doi:10.1021/acsami.1c01943
15. Wang M, Zhang Z, Huo Q, Wang M, Sun Y, Liu H, Chang J, He B, Liang Y. Targeted polymeric nanoparticles based on mangiferin for enhanced protection of pancreatic β -cells and type 1 diabetes mellitus efficacy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022;14(9):11092-103. Doi: <https://doi.org/10.1021/acsami.1c22964>

16. Hong J, Kim YH. Fatty liver/adipose tissue dual-targeting nanoparticles with heme oxygenase1 inducer for amelioration of obesity, obesity-induced type 2 diabetes, and steatohepatitis. *Adv Sci*. 2022;9(33):2203286. doi:10.1002/advs.202203286
17. Wu L, Yuan A, Tian X, Cao J, Qi X, Wei Y, Shen S. Cell-membrane-coated cationic nanoparticles disguised as macrophages for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022;14(45):50499-506. Doi: <https://doi.org/10.1021/acsami.2c12218>
18. Khan HA, Ghufraan M, Shams S, Jamal A, Ayaz M, Ullah M, Khan A, Khan MI, Awan ZA. In-depth in-vitro and in-vivo anti-diabetic evaluations of Fagonia cretica mediated biosynthesized selenium nanoparticles. *Biomed Pharmacother*. 2023;164:114872. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114872>
19. Vaidya A, Mitragotri S. Administração de insulina mediada por líquido iônico na mucosa bucal. *J Control Release*. 2020;327:26-34. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.037>
20. Amaral M, Martins AS, Catarino J, Faísca P, Kumar P, Pinto JF, Pinto R, Correia I, Ascensão L, Afonso RA, Gaspar MM. How can biomolecules improve mucoadhesion of oral insulin? A comprehensive insight using ex-vivo, in silico, and in vivo models. *Biomolecules*. 2020;10(5):675. doi:10.3390/biom10050675
21. Hasan MN, Hwang YH, An JM, Shahriar SS, Cho S, Lee YK. Oral GLP1 gene delivery by an antibody-guided nanomaterial to treat type 2 diabetes mellitus. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020;12(35):38925-35. doi:10.1021/acsami.0c09814
22. Azevedo C, Nilsen J, Grevys A, Nunes R, Andersen JT, Sarmiento B. Engineered albuminfunctionalized nanoparticles for improved FcRn binding enhance oral delivery of insulin. *J Control Release*. 2020;327:161-73. doi:10.1016/j.jconrel.2020.08.005
23. Li J, Qiang H, Yang W, Xu Y, Feng T, Cai H, Wang S, Liu Z, Zhang Z, Zhang J. Oral insulin delivery by epithelium microenvironment-adaptive nanoparticles. *J Control Release*. 2022;341:31-43. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.020>
24. Fu Y, Liu P, Chen M, Jin T, Wu H, Hei M, Wang C, Xu Y, Qian X, Zhu W. On-demand transdermal insulin delivery system for type 1 diabetes therapy with no hypoglycemia risks. *J Colloid Interface Sci*. 2022;605:582-91. doi:10.1016/j.jcis.2021.07.126
25. Chen Q, Xiao Z, Wang C, Chen G, Zhang Y, Zhang X, Han X, Wang J, Ye X, Prausnitz MR, Li S. Microneedle patches loaded with nanovesicles for glucose transporter-mediated insulin delivery. *ACS Nano*. 2022;16(11):18223-31. doi:10.1021/acsnano.2c05687
26. Chellathurai MS, Mahmood S, Sofian ZM, Hilles AR, Mandal A. Self-assembled multiple layered chitosan-insulin nanoparticles integrated into a bi-layer dissolving microneedle for sustained delivery. *Int J Biol Macromol*. 2025;145560. doi:10.1016/j.ijbiomac.2025.145560
27. Dong N, Zhu C, Jiang J, Huang D, Li X, Quan G, Liu Y, Tan W, Pan X, Wu C. Development of composite PLGA microspheres containing exenatide-encapsulated lecithin nanoparticles for sustained drug release. *Asian J Pharm Sci*. 2020;15(3):347-55. doi:10.1016/j.ajps.2019.01.002
28. Nazief AM, Hassaan PS, Khalifa HM, Sokar MS, El-Kamel AH. Lipid-based gliclazide nanoparticles for treatment of diabetes: formulation, pharmacokinetics, pharmacodynamics and subacute toxicity study. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:1129-48. Doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S235290>

29. Pereira AD, de Souza Lima ML, da Silva-Junior AA, dos Santos Silva E, de Araújo Júnior RF, Martins AA, Alves JS, Oliveira AD, De Santis Ferreira L, de Araújo Costa EC, Guerra GC. In vitro-in vivo availability of metformin hydrochloride-PLGA nanoparticles in diabetic rats in a periodontal disease experimental model. *Pharm Biol.* 2021;59(1):1574-82. Doi: <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.2002369>
30. Cesur S, Cam ME, Sayın FS, Su S, Harker A, Edirisinghe M, Gunduz O. Metformin-loaded polymer-based microbubbles/nanoparticles generated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Langmuir.* 2021;38(17):5040-51. doi:10.1021/acs.langmuir.1c00587
31. Abou-Taleb HA, Zaki RM, Hefny AA, Afzal O, Shahataa MG, El-Ela FI, Salem HF, Fouad AG. In vitro and in vivo evaluation of isoxsuprine loaded invasomes for efficient treatment of diabetes-accelerated atherosclerosis. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2024;96:105686. doi:10.1016/j.jddst.2024.105686
32. Mohamed H, Mohamed N, Macasa S, Basha H, Adan A, Marei I, Ding H, Trigg C, Crovella S, Abou-Saleh H. Managing diabetes with nanomedicine: nanoMIL-89 as a promising drug delivery system for metformin. *Preprint* 2023. Doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3893992/v1>
33. Sun Q, Man J, Zhang Y, Ji M, Song X, Li J, Li J. Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles for sustained release of metformin hydrochloride within cells: a therapy for type 2 diabetes mellitus. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2025;256:114998. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114998>
34. Tatovic D, McAteer MA, Barry J, Barrientos A, Rodríguez Terradillos K, Perera I, Kochba E, Levin Y, Dul M, Coulman SA, Birchall JC. Safety of the use of gold nanoparticles conjugated with proinsulin peptide and administered by hollow microneedles as an immunotherapy in type 1 diabetes. *Immunother Adv.* 2022;2(1):ltac002. Doi: <https://doi.org/10.1093/immadv/ltac002>
35. Hosni A, Abdel-Moneim A, Hussien M, Zanaty MI, Eldin ZE, El-Shahawy AA. Therapeutic significance of thymoquinone-loaded chitosan nanoparticles on streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rats: In vitro and in vivo functional analysis. *Int J Biol Macromol.* 2022;221:1415-27. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.09.048
36. Elmetwalli A, Hassan J, Alaa H, Hassan MG, Ali M, Eltayeb MF, Mousa E, Salah M, Abdelaziz M, Taha K, El-Emam O. Nanoparticle zinc oxide obviates oxidative stress of liver cells in induced-diabetes mellitus model. *Med J Viral Hepat.* 2022;7(1):8-12. doi:10.21608/mjvh.2022.279331
37. Edam KA, Aldokheily ME, Al-Yaseen FF. Evaluation of the renoprotective effects of metformin nanoparticles in rats with diabetic nephropathy. *Int J Health Sci.* 2022;6(S1):13212-27. doi:10.53730/ijhs.v6nS1.8311
38. Soliman AY, Elguindy NM, Saleh AM, et al. Avaliação bioquímica e molecular de nanopartículas de resveratrol e selênio no tratamento do diabetes tipo 2 e suas complicações. *Sci Rep.* 2025;15:25565. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-11156-x>
39. Xu Y, Van Hul M, Suriano F, Pr  at V, Cani PD, Beloqui A. Novel strategy for oral peptide delivery in incretin-based diabetes treatment. *Gut.* 2020;69(5):911-9. Doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319146>
40. Baek J, Robert-Nicoud G, Herrera Hidalgo C, Borg ML, Iqbal MN, Berlin R, Lindgren M, Waara E, Udden A, Pietil  inen K, Bengtsson T. Engineered mesoporous silica reduces longterm blood glucose,

- HbA1c, and improves metabolic parameters in prediabetics. *Nanomedicine*. 2022;17(1):9-22. doi:10.2217/nnm-2021-0235
41. Bai J, Zhang H, Yang Z, Li P, Liu B, Li D, Liang S, Wang Q, Li Z, Zhang J, Chen S. On-demand regulation of blood glucose level by biocompatible oxidized starch-Con A nanogels for glucoseresponsive release of exenatide. *J Control Release*. 2022;352:673-84. doi:10.1016/j.jconrel.2022.10.039
42. Rehmani S, McLaughlin CM, Eltaher HM, Moffett RC, Flatt PR, Dixon JE. Orally-delivered insulin-peptide nanocomplexes enhance transcytosis from cellular depots and improve diabetic blood glucose control. *J Control Release*. 2023;360:93-109. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.06.006>
43. Wang S, Meng S, Zhou X, Gao Z, Piao MG. pH-responsive and mucoadhesive nanoparticles for enhanced oral insulin delivery: the effect of hyaluronic acid with different molecular weights. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):820. Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030820>
44. Pinto S, Hosseini M, Buckley ST, Yin W, Garousi J, Gräslund T, van Ijzendoorn S, Santos HA, Sarmiento B. Nanoparticles targeting the intestinal Fc receptor enhance intestinal cellular trafficking of semaglutide. *J Control Release*. 2024;366:621-36. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.01.015>
45. Dholakia J, Prabhakar B, Shende P. Pulmonary administration of cross-linked chitosan nanoparticles of genistein for regulating blood glucose. *Int J Biol Macromol*. 2024;276:133854. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.133854
46. Karthick V, Zahir AA, Anbarasan K, Rahuman AA, Thamarai R. Nano-encapsulation and characterizations of glimepiride drug with chitosan nanoparticles and its in vitro drug release kinetics and antidiabetic activity. *Mater Today Commun*. 2024;39:109333. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2024.109333>
47. Pinto S, Viegas J, Cristelo C, Pacheco C, Barros S, Buckley ST, Garousi J, Gräslund T, Santos HA, Sarmiento B. Bioengineered nanomedicines targeting the intestinal Fc receptor achieve the improved glucoregulatory effect of semaglutide in a type 2 diabetic mice model. *ACS Nano*. 2024;18(41):28406-24. Doi: <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c11172>
48. Ji K, Wei X, Kahkoska AR, Zhang J, Zhang Y, Xu J, Wei X, Liu W, Wang Y, Yao Y, Huang X. An orally administered glucose-responsive polymeric complex for high-efficiency and safe delivery of insulin in mice and pigs. *Nat Nanotechnol*. 2024;19(12):1880-91. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41565-024-01764-5>
49. Khopade S, Agnihotri TG, Baviskar S, et al. Administração sublingual de hidrogel nanolipossomal carregado com GLP-1 humano para tratamento de diabetes mellitus tipo 2. *AAPS PharmSciTech*. 2025;26:155. Doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-025-03152-1>
50. Xiao S, Rao L, Yan C, Nie L, Wang L, Zhao Y, Zhang S, Zhan W, Qin D, Zhuang M. Aptamer functionalized liposomes co-loaded with Exenatide-4 and Coenzyme Q10 ameliorate type 2 diabetes mellitus by improving pancreatic β cell function. *Int J Nanomedicine*. 2025;20:3363-78. Doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S510240>