REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

INTERAÇÃO DE ADSC-EXOS E HIDROGÉIS BIOATIVOS: AVANÇOS NA MEDICINA REGENERATIVA PARA FERIDAS CRÔNICAS EM PACIENTES COM DIABETES

INTERACTION OF ADSC-EXOS AND BIOACTIVE HYDROGELS: ADVANCES IN REGENERATIVE MEDICINE FOR CHRONIC WOUNDS IN PATIENTS WITH DIABETES

Ciências Humanas, Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 01/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/793403631

Camila Nascimento Almeida[1]

Luana Maria de Souza[2]

Samyra Giarola Cecilio[3]

Daniele Sapede Alvarenga Medaglia[4]

Martinelle Ferreirada Rocha Taranto[5]

RESUMO

As feridas crônicas associadas ao diabetes *mellitus* representam um importante problema de saúde pública devido à cicatrização deficiente e ao elevado risco de infecções, amputações e redução da qualidade de vida. Nesse contexto, a medicina regenerativa tem se destacado pelo desenvolvimento de terapias inovadoras voltadas à reparação tecidual. Este estudo teve como objetivo analisar o potencial terapêutico da associação entre exossomos derivados de células-tronco do tecido adiposo (ADSC-Exos) e hidrogéis bioativos no tratamento de feridas crônicas em pacientes diabéticos. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio da análise de publicações científicas nacionais e internacionais indexadas em bases de dados da área da saúde. Os ADSC-Exos atuam como mediadores biológicos capazes de modular a inflamação, estimular a angiogênese e favorecer a regeneração tecidual por meio da transferência de microRNAs, proteínas e outros fatores bioativos. Além disso, apresentam vantagens em relação às terapias celulares convencionais, como menor risco de rejeição imunológica e formação tumoral. A incorporação desses exossomos em hidrogéis bioativos potencializa sua eficácia ao promover proteção e liberação controlada dos fatores terapêuticos no local da lesão. Conclui-se que essa associação constitui uma estratégia promissora, segura e inovadora para acelerar a cicatrização, reduzir complicações e contribuir para a prevenção de amputações em pacientes diabéticos.

Palavras-chave: diabetes mellitus; feridas crônicas; exossomos; hidrogéis bioativos; medicina regenerativa.

ABSTRACT

Chronic wounds associated with diabetes mellitus represent a significant public health issue, characterized by impaired healing

and a high risk of infections, amputations, and a reduced quality of life. In this context, regenerative medicine has emerged as a prominent field, focusing on the development of innovative therapies for tissue repair. This study aimed to analyze the therapeutic potential of combining exosomes derived from adipose-derived stem cells (ADSC-Exos) with bioactive hydrogels for the treatment of chronic wounds in diabetic patients. It is a narrative literature review based on an analysis of national and international scientific publications indexed in healthcare databases. ADSC-Exos function as biological mediators capable of modulating inflammation, stimulating angiogenesis, and promoting tissue regeneration through the transfer of microRNAs, proteins, and other bioactive factors. Furthermore, they offer advantages over conventional cell-based therapies, such as a lower risk of immune rejection and tumor formation. Incorporating these exosomes into bioactive hydrogels enhances their efficacy by providing protection and enabling the controlled release of therapeutic factors at the wound site. In conclusion, this combination represents a promising, safe, and innovative strategy to accelerate wound healing, reduce complications, and contribute to the prevention of amputations in diabetic patients.

Keywords: Diabetes.*mellitus*, chronic wounds, exosomes, bioactive hydrogels, regenerative medicine.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) constitui uma doença metabólica crônica caracterizada por alterações na regulação da glicose sanguínea, representando um importante desafio para a saúde pública mundial em razão de sua elevada prevalência e das complicações associadas. Segundo a International Diabetes Federation (IDF, 2025),

aproximadamente 589 milhões de adultos viviam com diabetes em 2024, com projeções de crescimento significativo nas próximas décadas. Entre as complicações mais graves da doença, destacam-se as úlceras do pé diabético, que apresentam elevada morbidade, comprometem a qualidade de vida e aumentam o risco de infecções, hospitalizações e amputações de membros inferiores (Grillo et al., 2026).

A cicatrização de feridas em pacientes diabéticos constitui um processo complexo, influenciado por alterações metabólicas, vasculares e imunológicas decorrentes da hiperglicemia persistente. Essas alterações comprometem diferentes etapas da reparação tecidual, favorecendo a manutenção de um microambiente inflamatório, a redução da perfusão sanguínea, o aumento do estresse oxidativo e a diminuição da atividade de células fundamentais à regeneração cutânea. Conforme Wang et al. (2024), a persistência dessas condições prejudica a proliferação celular, a angiogênese e a remodelação da matriz extracelular, dificultando o fechamento das lesões e contribuindo para sua cronificação.

Além dessas alterações, a desregulação da resposta imunológica desempenha papel importante na cicatrização deficiente das feridas diabéticas. Cai et al. (2023) destacaram que a manutenção de um estado inflamatório prolongado está relacionada, entre outros mecanismos, ao desequilíbrio na atividade dos macrófagos, especialmente na transição entre os fenótipos predominantemente pró-inflamatórios (M1) e reparadores (M2). Essa condição compromete a resolução da inflamação e a progressão adequada das fases de cicatrização, evidenciando a necessidade de estratégias terapêuticas capazes de modular o microambiente da lesão.

Nesse contexto, a medicina regenerativa tem ampliado as possibilidades de tratamento das feridas crônicas por meio do desenvolvimento de abordagens baseadas em células-tronco, vesículas extracelulares e biomateriais bioativos. Entre essas estratégias, destacam-se as células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo (ADSCs), investigadas em razão de suas propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias e angiogênicas. Entretanto, a aplicação direta dessas células apresenta limitações relacionadas à sobrevivência celular após o transplante, à manutenção de sua atividade biológica e aos desafios de padronização e segurança dos procedimentos terapêuticos (Wang et al., 2025).

Como alternativa às terapias celulares convencionais, os exossomos derivados de células-tronco do tecido adiposo (ADSC-Exos) têm despertado crescente interesse científico. Essas vesículas extracelulares participam da comunicação intercelular por meio do transporte de proteínas, lipídios, microRNAs e outras moléculas bioativas capazes de influenciar diferentes mecanismos envolvidos na regeneração tecidual. Segundo Wang et al. (2024), os ADSC-Exos apresentam potencial para modular a resposta inflamatória, reduzir o estresse oxidativo, estimular a angiogênese e favorecer a proliferação de fibroblastos e células endoteliais, contribuindo para a recuperação dos tecidos lesionados.

Apesar desse potencial terapêutico, a aplicação isolada dos exossomos apresenta limitações relacionadas à estabilidade, à retenção no local da lesão e à manutenção de concentrações adequadas durante o processo de cicatrização. Diante dessas dificuldades, a associação dessas vesículas a hidrogéis bioativos tem sido investigada como estratégia para melhorar sua proteção e

disponibilização no microambiente da ferida. Jiang et al. (2022) demonstraram, em investigação experimental, que a incorporação de ADSC-Exos em um hidrogel inteligente responsivo a metaloproteinases favoreceu a liberação das vesículas e contribuiu para a redução do estresse oxidativo, a angiogênese e a reparação tecidual em modelos de feridas diabéticas.

De maneira semelhante, Song et al. (2023) investigaram hidrogéis de matriz extracelular associados a exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do tecido adiposo, identificando resultados favoráveis relacionados à regeneração cutânea, à formação de novos vasos sanguíneos e à deposição de colágeno. Esses achados indicaram que os hidrogéis podem atuar como sistemas de suporte e liberação sustentada, contribuindo para melhorar a disponibilidade local dos exossomos e potencializar seus efeitos regenerativos.

Embora os resultados experimentais sejam promissores, a aplicação clínica dessa associação ainda apresenta desafios importantes. Entre eles, destacam-se a necessidade de padronização dos métodos de isolamento e caracterização dos exossomos, a definição de concentrações terapêuticas adequadas, a avaliação da biocompatibilidade dos biomateriais e a realização de ensaios clínicos capazes de estabelecer a eficácia e a segurança da abordagem em seres humanos (Jin et al., 2025; Zhong; Wu, 2026). Dessa forma, torna-se relevante analisar criticamente as evidências científicas disponíveis, identificando os mecanismos biológicos envolvidos, os benefícios observados e as limitações que dificultam a aplicação clínica dessas tecnologias.

Diante desse contexto, estabeleceu-se a seguinte questão norteadora: de que maneira a associação entre exossomos derivados de células-tronco do tecido adiposo e hidrogéis bioativos contribui para a cicatrização de feridas crônicas associadas ao diabetes *mellitus*, considerando seus mecanismos regenerativos, benefícios terapêuticos e limitações para aplicação clínica?

A relevância desta pesquisa fundamentou-se na necessidade de compreender o potencial de estratégias regenerativas capazes de atuar simultaneamente sobre diferentes alterações fisiopatológicas presentes nas feridas diabéticas, especialmente a inflamação persistente, o comprometimento da angiogênese e a redução da capacidade de reparação tecidual. A análise integrada das evidências disponíveis permitiu discutir os avanços científicos relacionados à utilização de ADSC-Exos associados a hidrogéis bioativos, bem como identificar lacunas que ainda precisam ser superadas para sua possível incorporação à prática clínica.

Assim, o objetivo geral deste estudo foi analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura científica, o potencial terapêutico da associação entre exossomos derivados de células-tronco do tecido adiposo (ADSC-Exos) e hidrogéis bioativos na cicatrização de feridas crônicas associadas ao diabetes *mellitus*, considerando seus mecanismos de ação, resultados experimentais, limitações e perspectivas de aplicação clínica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O diabetes *mellitus* figura entre as principais causas de morbimortalidade no cenário mundial, ocupando o Brasil a sexta posição global em número de casos, com cerca de 16,6 milhões de

adultos acometidos (IDF, 2025). Dentre os desfechos mais graves e de alto custo econômico, o pé diabético se sobressai devido ao seu caráter multifatorial, que envolve disfunções vasculares, neurológicas, ortopédicas e processos infecciosos. Além de impactar severamente a qualidade de vida do indivíduo, essa complicação configura-se como a causa primária de amputações não traumáticas nos membros inferiores. (Grillo *et al.*, 2026)

A prevalência global do diabetes *mellitus* (DM) apresenta um crescimento alarmante, tornando as úlceras do pé diabético (UPD) uma das complicações mais críticas e frequentemente associadas a prognósticos graves de mortalidade pós-amputação. A cronicidade dessas lesões decorre de um microambiente inflamatório estagnado, isquemia e falha na transição de macrófagos para o estado regenerativo, o que limita a eficácia das terapias convencionais. Embora o uso de células-tronco (ADSCs) apresente potencial regenerativo, a terapia celular enfrenta desafios como riscos de tumorigenicidade e baixa sobrevivência em tecidos isquêmicos. Diante disso, os exossomos (ADSC-exos) surgem como uma solução inovadora de terapia sem células (**cell-free**). Por serem vesículas estáveis e acelulares, eliminam riscos de replicação tumoral e facilitam a logística clínica. A relevância deste estudo reside na capacidade dos ADSC-exos de reprogramar o microambiente da ferida, induzindo a angiogênese e a modulação imunológica. A integração dessas vesículas a biomateriais, como hidrogéis, potencializa a liberação controlada, oferecendo uma estratégia robusta para evitar amputações e restaurar a qualidade de vida dos pacientes. (Wang et al., 2024; Wang et al., 2025)

As feridas crônicas são caracterizadas como rupturas na epiderme que não alcançam uma cicatrização satisfatória no período de

quatro a de oito semanas. Entre os exemplos mais comuns desse tipo de lesão estão as úlceras por pressão, as feridas de etiologia vascular (arterial ou venosa) e as complicações dermatológicas decorrentes do pé diabético. (Rodrigues et al., 2023)

As úlceras do pé diabético representam uma das complicações mais graves do diabetes *mellitus*, sendo caracterizadas por inflamação persistente, comprometimento vascular, estresse oxidativo e atraso no processo cicatricial. A hiperglicemia crônica interfere em diferentes etapas da reparação tecidual, prejudicando a proliferação celular, a angiogênese e a remodelação da matriz extracelular, fatores fundamentais para o fechamento adequado das lesões. Segundo Wang *et al.* (2024), a dificuldade de cicatrização em pacientes diabéticos está associada à toxicidade induzida pela glicose elevada, disfunções microvasculares, neuropatias e falhas na resposta imunológica, resultando em um ambiente inflamatório crônico que compromete a regeneração tecidual.

As feridas diabéticas caracterizam-se por um processo inflamatório persistente, associado à disfunção de macrófagos, redução da proliferação de queratinócitos e fibroblastos e diminuição da produção de fatores de crescimento. Essas alterações contribuem diretamente para o atraso na cicatrização e para a cronificação das lesões. Segundo Cai *et al.* (2023), a hiperglicemia promove um ambiente desfavorável à regeneração tecidual, comprometendo diferentes fases da cicatrização.

Nesse contexto, os exossomos derivados de células-tronco do tecido adiposo (ADSC-Exos) emergem como uma alternativa promissora dentro da medicina regenerativa. Os autores destacam que essas vesículas extracelulares possuem diâmetro entre 40 e 160 nm e

atuam como importantes mediadores da comunicação intercelular, transportando proteínas, lipídios, RNAs mensageiros, microRNAs e outros fatores bioativos capazes de modular funções celulares envolvidas na cicatrização. Além disso, diferentemente das terapias celulares convencionais, os ADSC-Exos constituem uma abordagem livre de células (*cell-free*), reduzindo preocupações relacionadas à rejeição imunológica e aos riscos associados ao transplante celular (Wang *et al.* 2024).

No contexto inflamatório, Cai *et al.*, (2023) também afirmam que os ADSC-EXOs demonstraram capacidade de regular a atividade imunológica e favorecer a transição do perfil pró-inflamatório para um estado reparador. Estudos citados na revisão indicam que os exossomos podem influenciar a polarização de macrófagos para o fenótipo M2, associado à resolução da inflamação e à regeneração tecidual, reduzindo o prolongamento do processo inflamatório típico das úlceras diabéticas. Além disso, foi observado que os exossomos oriundos de células-tronco adiposas exercem efeitos imunomoduladores sobre linfócitos T, contribuindo para um microambiente mais favorável ao reparo tecidual.

Para Lee *et al.* (2023), exossomos são pequenas bolsas (vesículas) liberadas pelas células. Elas carregam proteínas, gorduras e materiais genéticos. Os exossomos constituem vesículas extracelulares envolvidas na comunicação intercelular, transportando proteínas, lipídios e ácidos nucleicos que participam da regulação de processos biológicos relacionados à inflamação, à proliferação celular e à regeneração tecidual (Lee et al., 2023). Reduzem processos inflamatórios locais, o que ajuda na recuperação da pele.

De acordo com o estudo de Wang *et al.* (2024), os ADSC-Exos exercem múltiplas funções biológicas relevantes para o tratamento de feridas diabéticas, incluindo a modulação da inflamação, redução do estresse oxidativo, promoção da angiogênese e estímulo à proliferação de fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais. Os exossomos são capazes de favorecer a polarização dos macrófagos para o fenótipo M2, associado ao reparo tecidual, contribuindo para a transição da fase inflamatória para a fase proliferativa da cicatrização. Essa ação reduz a produção de citocinas inflamatórias e favorece a regeneração do tecido lesionado.

Pesquisas recentes investigam a combinação de exossomos derivados de células-tronco (como do tecido adiposo ou cordão umbilical) com hidrogéis ou curativos bioativos. Como os exossomos puros se dissipam rapidamente, essas matrizes agem liberando as vesículas de forma lenta e contínua diretamente no leito da úlcera. A aplicação de exossomos no tratamento do pé diabético (e de úlceras de difícil cicatrização) é uma das vertentes mais promissoras da medicina regenerativa. Na literatura médica recente indexed no PubMed, os estudos focados em feridas diabéticas destacam que os exossomos atuam revertendo as falhas biológicas causadas pela hiperglicemia crônica.

A utilização de células-tronco associada a biomateriais constitui uma estratégia promissora na medicina regenerativa, uma vez que essa abordagem pode favorecer diferentes etapas do processo de reparação cutânea e contribuir para a melhoria da qualidade do tecido regenerado.

Segundo Wang *et al.* (2024), o diabetes prejudica a circulação sanguínea periférica, privando os tecidos de oxigênio e nutrientes.

Os exossomos transportam proteínas e microRNAs (como os estudados em biogênese celular) que ativam as vias biológicas responsáveis por formar novos vasos sanguíneos, restaurando o fluxo de sangue no local da lesão. As úlceras de pé diabético costumam ficar "travadas" em um estado de inflamação contínua (com predominância de macrófagos do tipo M1). Os exossomos induzem a reprogramação dessas células de defesa para o tipo M2, que possui perfil anti-inflamatório e pró-cicatrizante, permitindo que a ferida avance para a fase de fechamento.

Os achados demonstraram que a combinação entre vesículas extracelulares e hidrogéis cria um microambiente favorável à reparação tecidual, pois estes contribuem para a manutenção da umidade da ferida, oferecem suporte estrutural às células em regeneração e garantem a liberação contínua dos componentes bioativos transportados pelos exossomos.

3. METODOLOGIA

A presente pesquisa consistiu em uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo-analítico e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de analisar as evidências científicas relacionadas ao potencial terapêutico da associação entre exossomos derivados de células-tronco do tecido adiposo (ADSC-Exos) e hidrogéis bioativos na cicatrização de feridas crônicas associadas ao diabetes *mellitus*. Essa modalidade de revisão possibilitou reunir, descrever e discutir criticamente estudos com diferentes delineamentos metodológicos, contemplando pesquisas experimentais e revisões científicas que abordaram os mecanismos regenerativos, os benefícios terapêuticos e as limitações da aplicação dessas tecnologias na medicina regenerativa.

A busca dos estudos foi realizada por meio da seleção de artigos científicos disponíveis em bancos de dados nacionais e internacionais, como SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed (*National Library of Medicine*) e Google Acadêmico, EMBASE, Scopus e Web of Science.

Seguindo os parâmetros PICO, conforme segue:

P - População: pacientes com lesões na pele causadas por diabetes;

I - Intervenção: o uso de exossomos derivados de celulas-tronco para regenaração de tecidos;

C - Comparação: tratamento convencional (soroterapia);

O - Resultado: melhora na cicatrização, aumento da produção de colágeno e redução de cicatrizes.

Foram definidos como critérios de inclusão os artigos publicados entre os anos de 2022 a 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol, com pesquisas em indivíduos com até 70 anos.

Para localizar os artigos utilizou-se termos técnicos (MeSH ou DeCS) combinados com operadores booleanos (AND e OR). Os termos em português foram: ADSC-EXOS, hidrogéis bioativos e feridas diabéticas, e em inglês: “adipose-derived stem cells” (ADSC), “exosomes”, “diabetic foot ulcer” (Úlcera do pé diabético) e “wound healing” (Cicatrização de feridas).

A seleção dos estudos foi conduzida mediante análise criteriosa de títulos e resumos recuperados nas bases de dados. A triagem inicial observou rigorosamente os critérios de elegibilidade: foram

incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos que apresentem aderência direta à temática, enquanto estudos fora do recorte temporal, registros duplicados e resumos de eventos científicos foram excluídos. Posteriormente, os dados extraídos foram compilados e organizados sistematicamente de acordo com suas características pertinentes. Desta forma, foram selecionados oito estudos para compor a amostra final desta revisão.

Uma verificação das fontes indexadas mostra que há pouquíssimos artigos da SciELO especificamente sobre exossomos aplicados ao pé diabético. Foram achadas revisões sistemáticas e metanálise de ensaios clínicos com ADSCs, não especificamente ADSC-EXOS. Portanto, estes foram utilizados como evidência clínica complementar, para enriquecer o referencial teórico.

Os resultados encontrados na SciELO concentram-se principalmente em: pé diabético, prevenção de úlceras, terapias regenerativas, células-tronco e cicatrização de feridas. Isso ocorre porque a maior parte da produção científica sobre exossomos (ADSC-Exos) está publicada em periódicos internacionais indexados em: PubMed/MEDLINE; Scopus; Web of Science; Embase; PMC (PubMed Central).

Assim, observou-se predominância de estudos internacionais sobre a utilização de exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do tecido adiposo associados a hidrogéis bioativos no tratamento de feridas diabéticas. Na literatura nacional, foram identificados estudos relacionados às células-tronco derivadas do tecido adiposo e à regeneração de feridas, porém não foram localizados, nas bases consultadas, estudos brasileiros que avaliassem especificamente a associação entre ADSC-EXOS e

hidrogéis bioativos para o tratamento de feridas crônicas associadas ao diabetes.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura selecionada permitiu identificar diferentes abordagens relacionadas ao potencial terapêutico dos exossomos derivados de células-tronco do tecido adiposo (ADSC-Exos) na cicatrização de feridas crônicas associadas ao diabetes *mellitus*. Os estudos analisados abordaram mecanismos de modulação inflamatória, angiogênese, proliferação celular e remodelação da matriz extracelular, além de estratégias voltadas à incorporação dessas vesículas em hidrogéis bioativos e outros biomateriais. As publicações apresentaram diferentes delineamentos metodológicos, abrangendo pesquisas experimentais e revisões da literatura, o que possibilitou discutir tanto os mecanismos biológicos envolvidos na regeneração tecidual quanto os desafios relacionados à aplicação clínica dessas tecnologias.

Os oito estudos apresentados no Quadro 1 compreenderam pesquisas experimentais e revisões da literatura, permitindo discutir tanto os mecanismos biológicos envolvidos na reparação tecidual quanto as limitações para sua aplicação clínica.

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão sobre ADSC-Exos e hidrogéis bioativos aplicados ao tratamento de feridas diabéticas

Autor/Ano	Objetivo	Metodologia	Principais Resultados	Contribuição para o Estudo

Jiang, Tao *et al.* (2022)	Desenvolver e avaliar um hidrogel inteligente MMP-PEG carregado com exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do tecido adiposo (ADSC-Exos) para melhorar a cicatrização de feridas diabéticas, buscando otimizar as funções celulares e reduzir o estresse oxidativo no microambiente da ferida.	Estudo experimental pré-clínico, com desenvolvimento de um sistema ADSC-Exo@MMP-PEG smart hydrogel. O hidrogel foi projetado para responder à presença de metaloproteinases de matriz (MMPs), permitindo a liberação dos exossomos no microambiente da ferida. Foram avaliados aspectos relacionados à liberação dos exossomos, estresse oxidativo, comportamento celular, angiogênese e reparação das feridas diabéticas em modelo	O sistema apresentou liberação responsiva dos exossomos, melhorou o microambiente da ferida, reduziu o estresse oxidativo e favoreceu funções celulares relacionadas à reparação tecidual. O tratamento também promoveu angiogênese e regeneração dos tecidos, acelerando o fechamento das feridas diabéticas. Os resultados indicaram participação da via AKT na melhora das respostas celulares associadas à cicatrização.	Demonstra experimentalmente a utilização de ADSC-Exos associados a um hidrogel bioativo/inteligente para tratar feridas diabéticas. O trabalho fornece evidências de que sistemas de liberação controlada podem proteger e disponibilizar os exossomos no local da lesão, contribuindo para reduzir o estresse oxidativo e favorecer a regeneração tecidual.

		experimental.		
Cai *et al.* (2023)	Revisar o potencial dos ADSC-Exos na cicatrização de feridas diabéticas	Revisão narrativa	Os ADSC-Exos reduziram a inflamação, promoveram angiogênese, proliferação celular e remodelação tecidual	Evidenciou os mecanismos moleculares dos exossomos na regeneração tecidual.
Song *et al.* (2023)	Avaliar exossomos derivados de ADSCs incorporados em hidrogel de matriz extracelular	Estudo experimental in vivo e in vitro	O hidrogel permitiu liberação sustentada dos exossomos, acelerando a cicatrização, formação vascular e deposição de colágeno	Demonstrou a eficácia da combinação ADSC-Exos + hidrogel bioativo.
Lee *et al.* (2023)	Investigar os efeitos dos exossomos derivados de tecido adiposo na regeneração tecidual	Estudo experimental	Houve aumento da proliferação celular, migração de fibroblastos e síntese de colágeno	Reforçou o papel dos exossomos na regeneração cutânea.

Khalatbary *et al.* (2023)	Avaliar exossomos de ADSCs associados a scaffold biológico em feridas diabéticas	Ensaio experimental em ratos diabéticos	Observou-se maior fechamento da ferida, angiogênese e expressão de VEGF, TGF-β e bFGF	Demonstrou o potencial dos biomateriais como veículos para exossomos.
Wang *et al.* (2024)	Analisar mecanismos e aplicações clínicas dos ADSC-Exos em feridas diabéticas	Revisão sistematizada	Os exossomos modularam inflamação, reduziram estresse oxidativo e estimularam neoangiogênese	Forneceu embasamento teórico para a terapia cell-free.
Jin *et al.* (2025)	Revisar avanços dos exossomos no tratamento de feridas diabéticas	Revisão	Exossomos atuam em todas as fases da cicatrização e apresentam melhor desempenho quando associados a biomateriais	Destacou os desafios e perspectivas clínicas da terapia.
Zhong e Wu (2026)	Avaliar os mecanismos e a tradução clínica dos ADSC-Exos para úlceras do pé diabético	Revisão integrativa	Identificou potencial terapêutico na modulação da inflamação, angiogênese e reparação	Apresentou panorama atualizado sobre aplicações clínicas futuras.

			tecidual, enfatizando hidrogéis e scaffolds inteligentes	

Fonte: Elaborado pelas autoras, com base nos estudos selecionados. (2026)

A comparação entre Cai et al. (2023), Wang et al. (2024) e Zhong e Wu (2026) revelou convergência quanto ao potencial dos ADSC-Exos para modificar o microambiente inflamatório das feridas diabéticas. Cai et al. (2023) enfatizaram a participação dessas vesículas na regulação da resposta imunológica, especialmente na polarização de macrófagos do fenótipo predominantemente pró-inflamatório (M1) para o fenótipo associado à reparação tecidual (M2). Wang et al. (2024), por sua vez, apresentaram uma abordagem mais abrangente, relacionando a atuação dos exossomos à redução do estresse oxidativo, à estimulação da angiogênese e à proliferação de células fundamentais ao reparo cutâneo. De maneira complementar, Zhong e Wu (2026) discutiram esses mecanismos sob a perspectiva de sua possível aplicação terapêutica no tratamento das úlceras do pé diabético.

Embora os três estudos tenham destacado efeitos regenerativos semelhantes, suas contribuições apresentaram diferenças importantes. Enquanto Cai et al. (2023) concentraram a discussão nos mecanismos celulares e imunológicos envolvidos na cicatrização, Wang et al. (2024) ampliaram a análise para diferentes vias de sinalização e aplicações terapêuticas dos exossomos. Zhong e Wu (2026), por outro lado, enfatizaram os desafios relacionados à transposição dos resultados experimentais para a prática clínica.

Essa distinção demonstrou que a compreensão dos mecanismos moleculares constitui uma etapa fundamental para o desenvolvimento de terapias regenerativas, mas não representa, isoladamente, comprovação de eficácia clínica em pacientes diabéticos.

No que se refere à proliferação celular e à reorganização da matriz extracelular, Lee et al. (2023) e Wang et al. (2024) apresentaram contribuições complementares. Conforme descrito nos estudos selecionados, Lee et al. (2023) investigaram os efeitos dos exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do tecido adiposo sobre processos relacionados à migração de fibroblastos, à proliferação celular e à síntese de colágeno. Wang et al. (2024), por sua vez, discutiram esses efeitos em associação com outros mecanismos envolvidos na cicatrização diabética, incluindo a formação de novos vasos sanguíneos e a redução de mediadores inflamatórios. A comparação dessas abordagens indicou que os benefícios atribuídos aos ADSC-Exos não se restringiram ao estímulo da proliferação celular, abrangendo também a regulação de condições necessárias à regeneração tecidual. Entretanto, as diferenças entre os modelos experimentais, os parâmetros de avaliação e os métodos de obtenção dos exossomos dificultaram a comparação direta da magnitude dos efeitos observados.

Outro aspecto relevante identificado na literatura referiu-se à associação entre exossomos e biomateriais como estratégia para favorecer sua estabilidade, retenção e disponibilização no local da lesão. Nesse contexto, Jiang et al. (2022), Song et al. (2023) e Khalatbary et al. (2023) investigaram diferentes sistemas de administração de ADSC-Exos, identificando resultados experimentais favoráveis à cicatrização de feridas diabéticas. Embora

compartilhassem o objetivo de melhorar a reparação tecidual, os estudos utilizaram materiais com características estruturais e funcionais distintas, permitindo compreender diferentes possibilidades de aplicação dessas tecnologias.

Jiang et al. (2022) desenvolveram um hidrogel inteligente responsivo a metaloproteinases de matriz, denominado ADSC-Exo@MMP-PEG, com a finalidade de promover a liberação dos exossomos em resposta às condições do microambiente da ferida diabética. Os resultados experimentais indicaram redução do estresse oxidativo, melhora das funções celulares, estímulo à angiogênese e favorecimento da regeneração tecidual. A principal contribuição desse estudo esteve relacionada ao desenvolvimento de um sistema de liberação responsiva, capaz de associar as propriedades regenerativas dos exossomos às características funcionais de um biomaterial inteligente.

De maneira semelhante, Song et al. (2023) investigaram a incorporação de ADSC-Exos em hidrogéis derivados de matriz extracelular, identificando resultados favoráveis relacionados à formação vascular, à deposição de colágeno e à regeneração cutânea. Diferentemente da proposta de Jiang et al. (2022), baseada em um hidrogel responsivo a estímulos específicos, a estratégia de Song et al. (2023) destacou a utilização de uma matriz extracelular como suporte para a retenção e disponibilização das vesículas, proporcionando condições favoráveis à reparação tecidual.

A comparação entre Jiang et al. (2022) e Song et al. (2023) evidenciou que diferentes sistemas de hidrogéis apresentaram potencial para favorecer a atividade terapêutica dos ADSC-Exos. Enquanto o primeiro estudo enfatizou a liberação responsiva das

vesículas, o segundo destacou sua incorporação em uma matriz de suporte biológico. Apesar dessa convergência, as diferenças entre as formulações, os modelos experimentais e os parâmetros de avaliação impediram afirmar que uma estratégia tenha apresentado superioridade terapêutica sobre a outra. Esses resultados reforçaram a importância de investigar não apenas os efeitos biológicos dos exossomos, mas também as propriedades físico-químicas dos biomateriais utilizados como veículos de administração.

Por sua vez, Khalatbary et al. (2023) investigaram uma estratégia distinta, baseada na utilização de exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do tecido adiposo associados a um suporte tridimensional de membrana amniótica bioengenheirada. Os resultados indicaram melhora do fechamento das feridas diabéticas, aumento da angiogênese e maior expressão de fatores relacionados à reparação tecidual, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento transformador beta (TGF-β) e o fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF). Embora o biomaterial empregado não correspondesse a um hidrogel, a pesquisa contribuiu para demonstrar a relevância dos sistemas de suporte na aplicação local de exossomos.

Ao comparar Khalatbary et al. (2023) com Jiang et al. (2022) e Song et al. (2023), observou-se que os três estudos investigaram estratégias de associação entre vesículas extracelulares e biomateriais, porém com características distintas. Os hidrogéis foram explorados principalmente como matrizes hidratadas capazes de favorecer a retenção e a liberação das vesículas, enquanto a membrana amniótica foi utilizada como suporte biológico tridimensional. Essa diferença evidenciou que os resultados obtidos com diferentes biomateriais não devem ser considerados

equivalentes, uma vez que suas propriedades podem influenciar a interação com os tecidos, a estabilidade dos exossomos e sua disponibilização no microambiente da lesão.

A utilização de hidrogéis como sistemas de administração também foi discutida por Yang et al. (2024), que abordaram o emprego de biomateriais carregados com vesículas extracelulares na cicatrização de feridas. Os autores destacaram o potencial dessas matrizes para proteger as vesículas e favorecer sua liberação controlada, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias regenerativas. Entre as possibilidades tecnológicas investigadas nesse campo, encontram-se biomateriais responsivos a estímulos do microambiente, como alterações de pH, espécies reativas de oxigênio (ROS), concentrações de glicose e atividade de metaloproteinases. Entretanto, essas propriedades não foram necessariamente avaliadas em conjunto nas formulações específicas de ADSC-Exos analisadas nesta revisão. Jiang et al. (2022), por exemplo, investigaram especificamente um sistema responsivo a metaloproteinases, demonstrando a necessidade de distinguir os mecanismos efetivamente avaliados em cada pesquisa.

A análise conjunta dos estudos experimentais também permitiu identificar limitações metodológicas importantes. Embora Jiang et al. (2022), Song et al. (2023) e Khalatbary et al. (2023) tenham apresentado resultados favoráveis à regeneração tecidual, as investigações foram realizadas predominantemente em condições experimentais controladas. Esses modelos contribuíram para a compreensão dos mecanismos de ação e das possibilidades terapêuticas dos exossomos, mas apresentaram diferenças em relação às feridas crônicas humanas, frequentemente associadas a múltiplas comorbidades, comprometimento vascular, neuropatias e

infecções. Consequentemente, os benefícios observados nos estudos pré-clínicos não puderam ser interpretados como comprovação definitiva de eficácia e segurança em pacientes com diabetes *mellitus*.

Essa limitação também foi discutida por Jin et al. (2025) e Zhong e Wu (2026), que abordaram os avanços e desafios relacionados à utilização de exossomos na cicatrização de feridas diabéticas. Jin et al. (2025) destacaram a participação das vesículas extracelulares em diferentes fases da reparação tecidual, ressaltando o potencial de sua associação com biomateriais. Zhong e Wu (2026), por sua vez, enfatizaram aspectos relacionados à aplicação clínica, incluindo a necessidade de aperfeiçoamento dos sistemas de administração e de maior padronização dos procedimentos terapêuticos. Embora essas revisões tenham apresentado perspectivas favoráveis, ambas evidenciaram limitações relacionadas à heterogeneidade dos métodos de isolamento e caracterização dos exossomos, às diferenças nas concentrações utilizadas e à insuficiência de evidências clínicas robustas.

Outro ponto identificado na comparação dos estudos foi a diferença entre os níveis de evidência apresentados. Enquanto Jiang et al. (2022), Song et al. (2023) e Khalatbary et al. (2023) forneceram resultados experimentais sobre sistemas de administração de exossomos, Cai et al. (2023), Wang et al. (2024), Jin et al. (2025) e Zhong e Wu (2026) contribuíram principalmente com a síntese e interpretação de conhecimentos científicos previamente publicados. Essa distinção foi relevante porque os resultados descritos nas revisões podem incluir pesquisas também analisadas individualmente, produzindo sobreposição de evidências. Portanto,

a concordância entre diferentes publicações não representou necessariamente a existência de resultados independentes.

Além disso, a heterogeneidade dos estudos dificultou estabelecer comparações quantitativas entre as intervenções. As pesquisas utilizaram diferentes sistemas de administração, condições experimentais e indicadores de regeneração, como fechamento da ferida, deposição de colágeno, angiogênese, expressão de fatores de crescimento e modulação inflamatória. Embora esses parâmetros sejam relevantes, sua diversidade limitou a identificação de um protocolo terapêutico considerado mais eficaz. Dessa forma, a análise permitiu reconhecer tendências favoráveis, mas não sustentou conclusões definitivas sobre superioridade entre formulações ou eficácia clínica.

A literatura também apontou diferenças importantes entre a utilização isolada dos ADSC-Exos e sua incorporação em biomateriais. Os estudos sobre mecanismos celulares destacaram os efeitos biológicos das vesículas na modulação da inflamação e na regeneração tecidual, enquanto as pesquisas envolvendo hidrogéis e outros suportes enfatizaram estratégias para melhorar sua estabilidade e permanência no local da lesão. Essa complementaridade sugeriu que o desempenho terapêutico da associação depende tanto das propriedades biológicas dos exossomos quanto das características dos materiais empregados para sua administração.

Em relação à produção científica, observou-se predominância de publicações internacionais entre os estudos selecionados. Embora a literatura nacional apresente investigações sobre cicatrização de feridas, células-tronco e engenharia de tecidos, a amostra desta

revisão concentrou-se em pesquisas estrangeiras relacionadas especificamente aos ADSC-Exos e à sua associação com biomateriais. Essa característica evidenciou a importância de ampliar as investigações sobre o tema em diferentes contextos científicos, sem permitir concluir, apenas com base na amostra selecionada, pela inexistência de pesquisas brasileiras nessa área.

Diante dos resultados analisados, verificou-se que a associação entre ADSC-Exos e hidrogéis bioativos apresentou potencial para atuar sobre diferentes alterações envolvidas na cicatrização deficiente das feridas diabéticas, especialmente a inflamação persistente, o estresse oxidativo, o comprometimento da angiogênese e a redução da atividade celular regenerativa. Os estudos experimentais forneceram evidências preliminares favoráveis à utilização dessas tecnologias, enquanto as revisões científicas contribuíram para a compreensão dos mecanismos envolvidos e das limitações existentes. Entretanto, a predominância de estudos pré-clínicos, a heterogeneidade dos protocolos e a insuficiência de evidências clínicas impediram estabelecer conclusões definitivas sobre a eficácia e a segurança da associação em pacientes humanos. Assim, a análise integrada da literatura demonstrou que o desenvolvimento de aplicações clínicas depende não apenas da compreensão dos mecanismos regenerativos dos ADSC-Exos, mas também da padronização dos sistemas de obtenção, caracterização, armazenamento e administração dessas vesículas, bem como da realização de ensaios clínicos controlados que permitam avaliar sua efetividade terapêutica.

5. CONCLUSÃO

A presente revisão narrativa da literatura permitiu analisar o potencial terapêutico da associação entre exossomos derivados de células-tronco do tecido adiposo (ADSC-Exos) e hidrogéis bioativos na cicatrização de feridas crônicas associadas ao diabetes *mellitus*. Os estudos analisados evidenciaram que essa combinação constitui uma estratégia promissora na medicina regenerativa, uma vez que os ADSC-Exos apresentam propriedades imunomoduladoras, angiogênicas e regenerativas, enquanto os hidrogéis bioativos contribuem para sua proteção, retenção e liberação controlada no microambiente da lesão. A integração dessas tecnologias demonstrou potencial para favorecer a reparação tecidual por meio da redução do processo inflamatório e do estresse oxidativo, do estímulo à proliferação celular e da formação de novos vasos sanguíneos. Entretanto, a predominância de estudos experimentais e pré-clínicos, associada à heterogeneidade dos protocolos de obtenção, caracterização e administração dos exossomos, limitou a extrapolação dos resultados para a prática clínica. Dessa forma, embora as evidências disponíveis indiquem perspectivas favoráveis para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, ainda são necessários ensaios clínicos controlados que estabeleçam parâmetros de segurança, dosagem, eficácia e padronização dessa associação em pacientes diabéticos. Concluiu-se, portanto, que a combinação entre ADSC-Exos e hidrogéis bioativos representa uma alternativa potencial para o tratamento de feridas crônicas, mas sua incorporação à prática clínica depende de evidências científicas mais robustas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAI, Feiyu. e*t al.* The capacity of exosomes derived from adipose-derived stem cells to enhance wound healing in diabetes. **Front.**

Pharmacol., 20 September 2023. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1063458/full. Acesso em: 10 set. 2026.

GRILLO, Vinicius Tadeu Ramos da Silva. *et al.* Terapias regenerativas para feridas complexas do pé diabético: desafio terapêutico. **Jornal Vascular Brasileiro,** v. 25, e20250071, 2026. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jvb/a/zwfNqr8TMDKwYTKGPKbHTXr/?format=pdf&lang=pt&ilang=pt_BR. Acesso em: 10 set. 2026.

IDF. Internacional Diabetes Federation. **Atlas de Diabetes da IDF 2025.** 11 ed. 2025. Disponível em: https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/. Acesso em: 01 out. 2026.

JIANG Tao. *et al.* ADSC-exo@MMP-PEG smart hydrogel promotes diabetic wound healing by optimizing cellular functions and relieving oxidative stress. **Materials & Design.** 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9364034/. Acesso em: 01 out. 2026.

JIN, Weixue. *et al.* Advances of exosomes in diabetic wound healing. **Burns & Trauma,** Volume 13, 2025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39980588/. Acesso em: 30 set 2026.

KHALATBARY, Ali Reza. *et al.* Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells loaded bioengineered three-dimensional amniotic membrane-scaffold-accelerated diabetic wound healing. **Archives of Dermatological Research,** v. 315, n. 10, p. 2853-2870, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37644140/. Acesso em: 30 set 2026.

LEE, Jun Ho. *et al.* Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes promote wound healing and tissue regeneration. **International Journal of Molecular Sciences,** v. 24, n. 13, p. 10434, 2023. DOI: 10.3390/ijms241310434. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37445612/. Acesso em: 01 out. 2026.

RODRIGUES, Rhayana Feitosa Borges. *et al.* Estratégias de engenharia de tecidos com células-tronco para cicatrização de feridas crônicas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde,** v. 23, n. 12, 2023. Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/14566/8232. Acesso em: 30 set 2026.

SONG, Yanling. *et al.* Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Biopotentiated Extracellular Matrix Hydrogels Accelerate Diabetic Wound Healing and Skin Regeneration**. Adv Sci (Weinh).** 2023 Oct;10(30). Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10602544/. Acesso em: 10 set 2026.

WANG, Bin *et al.* Advances in Stem Cell Therapy for Diabetic Foot Ulcers. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity,** v. 18, p. 4021-4034, 2025. Disponível em: https://www.dovepress.com/article/download/108309. Acesso em 11 set. 2026.

WANG, Kang. *et al.* Adipose-Derived Stem Cell Exosomes Facilitate Diabetic Wound Healing: Mechanisms and Potential Applications. **International Journal of Nanomedicine,** v. 19, p. 6015-6033, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38911504/. Acesso em: 11 set. 2026.

YANG, Yucan. *et al.* Hydrogel Loaded with Extracellular Vesicles: An Emerging Strategy for Wound Healing. **Pharmaceuticals** 2024, *17*, 923. Disponível em: https://www.mdpi.com/1424-8247/17/7/923. Acesso em: 10 set. 2026.

ZHONG, Xintong; WU, Guohui. Adipose-derived stem cell exosomes: from functional mechanisms to clinical translation in diabetic foot ulcer management. **Front Endocrinol (Lausanne).** 2026 May 29;17:1795114. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42290854/. Acesso em: 11 set. 2026.

---

[1] Discente do Curso Superior de Biomedicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei, MG. Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Discente do Curso Superior de Biomedicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei, MG. Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Docente do Curso Superior de Biomedicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei, MG. Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[4] Docente do Curso Superior de Biomedicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei, MG. Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[5] Docente do Curso Superior de Biomedicina da Afya Centro Universitário São João del-Rei, MG. Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail