

NANOPARTÍCULAS BIOMIMÉTICAS COMO CARREADORES CELL-FREE PARA TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

Nícolas Pedro Bastos Barboza¹;

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA.

<https://lattes.cnpq.br/2154991999171465>

nicolasbarboza@ufba.br

Sthefane Silva Santos²;

Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-graduação em Farmácia (PPGFAR), Faculdade de Farmácia, Salvador-BA.

<http://lattes.cnpq.br/8576115163798597>

sthefaness@ufba.br

Diego Domingues Pereira³;

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA.

<https://lattes.cnpq.br/6090008133651002>

diegodomingues@ufba.br

Joanna Cecilia de Santanna e Santos⁴;

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA.

<http://lattes.cnpq.br/2621494978741620>

joanna.cecilia@ufba.br

Cristiane Flora Villarreal⁵;

Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-graduação em Farmácia (PPGFAR), Faculdade de Farmácia, Salvador-BA.

<http://lattes.cnpq.br/1772671211614750>

cfv@ufba.br

Max Denisson Maurício Viana⁶.

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA.

<http://lattes.cnpq.br/4565462073434241>

max.viana@ufba.br

RESUMO: A dor neuropática é uma condição crônica complexa, caracterizada por sensibilização periférica e central, neuroinflamação persistente e alterações estruturais e funcionais no sistema nervoso. Os tratamentos disponíveis atualmente apresentam limitações como eficácia insuficiente, efeitos adversos sistêmicos e incapacidade de modular adequadamente os processos neuroinflamatórios multifatoriais que são subjacentes à cronificação da dor. Com base nesse cenário, abordagens em nanotecnologia estão ganhando destaque como alternativas terapêuticas inovadoras para o manejo da dor neuropática, sobretudo por sua capacidade de atuar direcionada em mecanismos fisiopatológicos da doença. Porém, devido às limitações nanotecnológicas convencionais, como rápida depuração pelo sistema fagocítico mononuclear, baixa biodisponibilidade e potencial de imunogenicidade, o enfoque foi redirecionado para o desenvolvimento de carreadores biomiméticos, incluindo nanopartículas revestidas por membranas celulares que podem mimetizar funções endógenas, modulando respostas neuroinflamatórias envolvidas na causa e perpetuação da dor neuropática. Atuam principalmente na redução da ativação microglial e do estresse oxidativo, no sequestro de citocinas pró-inflamatórias e na modulação de vias moleculares associadas à sensibilização nociceptiva periférica e central. Diante disso, o objetivo deste capítulo foi discutir as evidências recentes relacionadas ao potencial terapêutico de nanopartículas biomiméticas como carreadoras no manejo da dor neuropática. Para isso, foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados SciELO, PubMed e LILACS, utilizando os descritores “nanomedicine”, “biomimetic nanoparticles” e “neuropathic pain”, contemplando publicações entre 2015 e 2025, nos idiomas português e inglês, de acordo com critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, foram selecionados 59 artigos. Os estudos analisados indicaram que o uso dessas estratégias é promissor na redução da hiperalgesia e da alodinia, reúne resultados consistentes em modelos pré-clínicos murinos de dor neuropática induzida por lesão nervosa, quimioterápicos e processos degenerativos. Também foi observado o impacto na integridade de barreiras biológicas e sobre a inflamação sistêmica, um fator diretamente associado à perpetuação da dor crônica. Diante disso, as terapias *cell-free* vêm se consolidando e impulsionando significativamente o avanço dessas abordagens. Embora ainda não existam ensaios clínicos que avaliem diretamente essas plataformas no manejo da DN, o conjunto das evidências disponíveis reforça seu potencial terapêutico. Assim, considerando sua capacidade de interferir em múltiplos eixos fisiopatológicos da doença, evidencia-se a necessidade de fomentar novas pesquisas voltadas para a estratégia.

PALAVRAS-CHAVE: Nanopartículas biomiméticas. Neuroinflamação. Dor neuropática. Nanomedicina.

BIOMIMMETIC NANOPARTICLES AS CELL-FREE CARRIERS FOR THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

ABSTRACT: Neuropathic pain is a complex chronic condition characterized by peripheral and central sensitization, persistent neuroinflammation, and structural and functional alterations in the nervous system. Currently available treatments present clinical limitations such as insufficient efficacy, systemic adverse effects, and an inability to adequately modulate the multifactorial neuroinflammatory processes underlying pain chronification. In this context, nanotechnology-based approaches have gained prominence as innovative therapeutic alternatives for the management of neuropathic pain, particularly due to their ability to act in a more targeted manner on the pathophysiological mechanisms of the disease. However, owing to the limitations of conventional nanotechnological systems, such as rapid clearance by the mononuclear phagocyte system, low bioavailability, and potential immunogenicity, the focus has shifted toward the development of biomimetic carriers, including cell membrane-coated nanoparticles and extracellular vesicles that can mimic endogenous cellular functions, thereby modulating neuroinflammatory responses involved in the onset and perpetuation of neuropathic pain. These systems act mainly by reducing microglial activation and oxidative stress, sequestering pro-inflammatory cytokines, and modulating molecular pathways associated with peripheral and central nociceptive sensitization. In view of this, the aim of this chapter was to discuss recent evidence related to the therapeutic potential of biomimetic nanoparticles as delivery systems in the management of neuropathic pain. To this end, a literature review was conducted using the SciELO, PubMed, and LILACS databases, employing the descriptors “nanomedicine,” “biomimetic nanoparticles,” and “neuropathic pain,” covering publications from 2015 to 2025 in Portuguese and English. According to previously established eligibility criteria, 59 articles were selected. The analyzed studies indicated that the use of these strategies is promising in reducing hyperalgesia and allodynia, with consistent results in murine preclinical models of neuropathic pain induced by nerve injury, chemotherapeutic agents, and degenerative processes. Additionally, a positive impact on the integrity of biological barriers and on systemic inflammation was observed, a factor directly associated with the perpetuation of chronic pain. In this context, cell-free therapies have been consolidating and significantly driving the advancement of these approaches. Although no clinical trials have yet directly evaluated these platforms in the management of diabetic neuropathy, the body of available evidence reinforces their therapeutic potential. Thus, considering their ability to interfere with multiple pathophysiological axes of the disease, there is a clear need to foster further research focused on this strategy.

KEYWORDS: Biomimetic nanoparticles. Neuroinflammation. Neuropathic pain. Nanomedicine.

INTRODUÇÃO

A dor neuropática (DN) é ocasionada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial. É uma condição heterogênea manifestando-se por queimação, choques elétricos, parestesias e hiperalgesia, que afeta aproximadamente 7%–10% da população geral (Colloca et al., 2017), com prevalências ainda maiores de 20–30% na neuropatia diabética (condição frequente da diabetes mellitus) (IASP, 2025; Dillon *et al.*, 2024), afetando também infecções por HIV, neuralgia pós-herpética (Colloca et al., 2017), traumas como radiculopatias compressivas (Ji et al., 2014), doenças autoimunes e efeitos colaterais por quimioterapia (Ballance et al., 2019). Sua importância clínica é substancial na saúde pública, não apenas pela alta frequência, mas pelo impacto funcional severo de incapacidade, distúrbios do sono, piora da saúde mental e redução significativa da qualidade de vida (Colloca et al., 2017).

A fisiopatologia da DN está atrelada a combinação de processos periféricos e centrais (IASP, 2025; Colloca et al., 2017), incluindo neuroinflamação persistente, hiperexcitabilidade neuronal, expressão exacerbada de canais iônicos, perda de inibição descendente e alterações na plasticidade sináptica (Ji et al., 2014).

O manejo terapêutico da DN, apesar de amplo, permanece desafiador. Os tratamentos de primeira linha incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina, anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina), capsaicina em altas concentrações, além do uso de opióides em casos específicos. Porém, a eficácia desses fármacos é limitada, com taxas de alívio em apenas 30%–40% dos pacientes, principalmente devido aos efeitos adversos, como sedação, ganho ponderal, toxicidade cardíaca, disfunções cognitivas, risco de quedas, dependência e tolerância (Bannister et al., 2020) os quais limitam a adesão, o uso prolongado ou as doses eficazes. Tais efeitos, somados à baixa capacidade dos fármacos de atravessar barreiras biológicas, além da distribuição sistêmica inespecífica (Yuan et al., 2025), contribuem para baixa eficácia terapêutica e toxicidade aumentada (Sun et al., 2025). Isso ressalta a busca por estratégias terapêuticas inovadoras, direcionadas e seguras nos alvos da doença. Nesse contexto, carreadores avançados inspirados em estratégias *cell-free* e biomimetismo surgem como promissores no controle da DN, as nanopartículas biomiméticas.

O sistema de *cell-free drug delivery* se destaca especialmente com vesículas artificiais ou nanopartículas de polímeros biodegradáveis, lipídios ou materiais híbridos, que podem encapsular, proteger e transportar o fármaco (Hernández-Giottonini et al., 2020). Ainda, torna possível incorporar propriedades biomiméticas através de revestimento de membranas celulares derivadas de eritrócitos, plaquetas, leucócitos ou células-tronco (Wu et al., 2022), o que resulta em evasão imune, camuflagem imunológica mediada por proteínas de membrana como CD47 (“*don’t eat me signal*”) e direcionamento ativo às regiões lesionadas, vantagens possibilitadas pelo modelo da terapia *cell-free* (Liu et al., 2022). Esse efeito é decorrente da capacidade das moléculas presentes na superfície

da célula original de interagir seletivamente com moléculas de adesão, quimiocinas e receptores altamente expressos em tecidos inflamados, direcionando o carreador a regiões de hipersensibilização periférica e central, sinais inflamatórios ou componentes endoteliais presentes nos microambientes patológicos (Han et al., 2023).

Além disso, esse sistema favorece a passagem pelas barreiras fisiológicas complexas por combinar tamanho reduzido, membrana flexível e capacidade de ativar processos de transcitose ou migração guiada por quimiocinas (Yuan et al., 2025). Também, podem reduzir a toxicidade sistêmica causada por distribuição inespecífica, melhorar a biocompatibilidade e possibilitar a liberação controlada do agente encapsulado (Ma et al., 2023).

Evidências apontam o potencial de Nanopartículas Biomiméticas (NPBMs) para modular a neuroinflamação ao reduzir a hiperativação glial e alterar o fenótipo da microglia de um estado M1 pró-inflamatório para um perfil M2 reparador (Msheik et al., 2022; Mohsin et al., 2025), sequestrar ou alterar o perfil de citocinas pró-inflamatórias (Wu et al., 2022; Li K. et al., 2024), atenuar a excitotoxicidade glutamatérgica e sensibilização central (Li L. et al., 2025), carrear antioxidantes ou anti-inflamatórios de liberação lenta (Liu H. et al., 2023), atuar sobre vias da cascata de sinalização intracelular (Teixeira-Santos et al., 2023). Essas propriedades configuram as nanopartículas biomiméticas como promissoras para o tratamento da DN.

As evidências pré-clínicas do funcionamento e eficácia das nanopartículas biomiméticas (Sun et al., 2025) e o desenvolvimento dos polímeros biodegradáveis (Hernández-Giottonini et al., 2020) têm criado um ambiente promissor para que pesquisas em estratégias *cell-free* sejam transponíveis do laboratório para aplicações clínicas direcionadas e de relevância econômico-comercial. Assim, este estudo objetivou discutir as evidências mais atuais sobre NPBMs e correlacionar os mecanismos com seu potencial uso como adjuvantes terapêuticos na DN na forma de carreadores *cell-free*.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste numa revisão narrativa da literatura, de caráter exploratório e qualitativo, baseada na pesquisa bibliográfica de artigos científicos em bases de dados online, com o intuito de realizar o objetivo proposto. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed/MedLine e ScienceDirect com o uso dos descritores: “*biomimetic nanoparticles*”, “*neuropathic pain*”, “*neuropathy*” e “*nanotechnology*”, considerando o recorte temporal dos últimos 10 anos (2015 - 2025). Os trabalhos foram selecionados seguindo critérios pré-estabelecidos e, posteriormente, os resultados foram compilados, organizados e analisados.

Os critérios de inclusão consistiram em estudos de livre acesso, disponíveis na íntegra, publicados em língua portuguesa ou inglesa dentro do recorte temporal e que abordaram as NPBMs e sua aplicação ou potencial na DN, incluindo ensaios experimentais e revisões

que abordem nanopartículas biomiméticas ou sistemas de revestimento por membranas celulares com potencial aplicação terapêutica na dor neuropática ou em mecanismos fisiopatológicos que fossem correlatos a dor neuropática (inflamação, modulação imune, estresse oxidativo e sensibilização neural). Ao final, 59 artigos foram selecionados.

DESENVOLVIMENTO

Nanopartículas biomiméticas (NPBMs) são estruturas em escalas nanométricas constituídas por um núcleo artificial chamado de nanopartículas (NPs), e por uma camada externa, capaz de mimetizar características e propriedades estruturais, funcionais ou moleculares de sistemas biológicos naturais, como as membranas celulares (Li et al., 2025). São sistemas de carreamento *cell-free* (acelulares) projetados para proteger e transportar os agentes terapêuticos de forma controlada e direcionada pelo organismo. Isso permite a liberação direta nos sítios inflamatórios e neuroimunes envolvidos na gênese e manutenção da dor, superando limitações farmacocinéticas e toxicológicas da terapêutica tradicional (Sun et al., 2025).

As NPs têm como principal função encapsular o agente terapêutico. A ampla gama de cargas que as NPs (Figura 1) carregam incluem fármacos de baixo peso molecular, peptídeos, proteínas, antioxidantes, ácidos nucleicos (siRNA, microRNAs), enzimas e moduladores imunológicos (Xu et al., 2023), protegendo-os da degradação precoce além de otimizar a biodisponibilidade controlada no microambiente-alvo (Jackson et al., 2025). Por exemplo, NPs do copolímero formado a partir de ácido polilático e ácido poliglicólico [PLGA; Poly(lactic-co-glycolic acid)], são NPs poliméricas amplamente exploradas, consideradas biodegradáveis, versáteis, biocompatíveis, com perfil de segurança favorável e aprovadas por órgãos internacionais como *Food and Drug Administration* (FDA) como veículo para a administração de siRNA em alvos específicos, considerando seus perfis de degradação altamente controláveis e modificáveis (Noh et al., 2020), além de estudos descrevendo mais amplamente seu uso na DN (Jan et al., 2022).

No entanto, o desempenho biológico e as propriedades físico-químicas das NPs dependem criticamente dos métodos de preparo, como nanoprecipitação, emulsificação-difusão e emulsificação por evaporação de solvente para incorporar compostos hidrofílicos e hidrofóbicos, principalmente em sistemas de PLGA (Mora-Huertas et al., 2012; Hernández-Giottonini et al., 2020). Estes são os métodos mais utilizados por permitir um controle preciso do tamanho, da distribuição polidispersa, da eficiência de encapsulação e também do tipo de perfil de liberação do agente (Alshamsan, 2014).

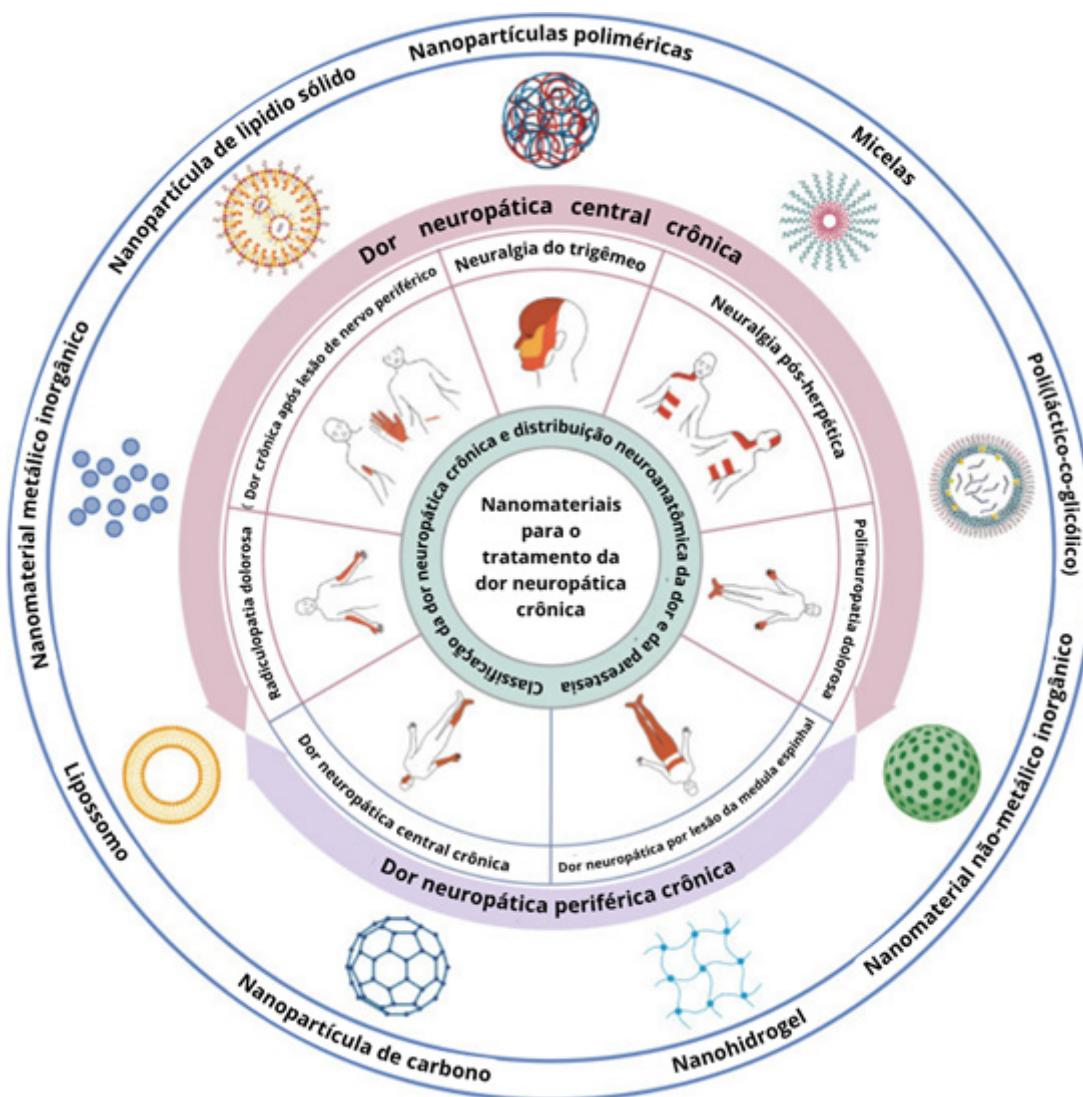
Os perfis de liberação podem ser desenvolvidos de formas diferentes, liberação controlada ou sob demanda. O perfil de liberação controlada libera a substância de acordo com o tempo programado, enquanto a liberação sob demanda pode atuar por interação com o microambiente. O perfil de liberação controlada reduz os picos plasmáticos, toxicidade sistêmica e prolonga o efeito analgésico (Zhang et al., 2023; Li et al., 2025), sendo um

perfil programado de acordo com o material do núcleo, como o PLGA. Este sofre hidrólise e a velocidade dessa degradação determina se a liberação é rápida (dias), sustentada (semanas), ou ainda pulsátil (liberação inicial seguida de platô) de acordo com a regulação cinética desejada. No caso das NPs de PLGA, ocorre pela razão lactídeo:glicolídeo, que define a velocidade de degradação do PLGA, como o lactídeo é hidrofóbico (repele a água) e o glicolídeo é hidrofílico (atrai a água), então quanto mais lactídeo, mais lenta é a entrada de água e a hidrólise do polímero, prolongando a liberação do fármaco que depende da degradação da NP, mas também considera-se o peso molecular do polímero assim como o tamanho da NP (Hernández-Giottonini et al., 2020).

A liberação sob demanda explora aspectos do microambiente, como pH e EROs (Deng & Liu, 2021). As ligações das NPs podem ser desenvolvidas como ácido-lábeis, ou seja, estáveis em pH fisiológico mas se rompendo em ambientes mais ácidos como inflamatórios ou lisossomais (Gao et al., 2010), quanto com a liberação responsiva à EROs, que clivam seletivamente tioéter, boronato ou peróxido de ligações das NPs, reação comum em neurônios muito lesados e microglia ativada, reforçando a relevância da liberação diretamente em sítios neuroinflamatórios e reduzindo os efeitos sistêmicos (Ballance et al., 2019; Liu J. et al., 2023). Diante disso, também é possibilitado o perfil híbrido com uma liberação inicial rápida, devido à difusão da superfície proporcionando alívio imediato da condição dolorosa, e após isso é sustentado pela liberação tardia do componente que ocorre pela degradação do núcleo quando acontece a modulação prolongada da condição (Bhansali et al., 2021; Li et al., 2025).

Na DN estes achados são particularmente relevantes por representar um contexto de múltiplas vias inflamatórias, oxidantes, neuroimunes, que coexistem e se retroalimentam (Msheik et al., 2022; Tong et al., 2025). Exemplos dessa relevância estão em estudos como o de Noh et al. (2020), no qual foi usado um pequeno RNA interferente (siRNA) de CX3CR1 (um receptor de quimiocina da micróglia, responsável por induzir hiperalgesia térmica e alodinia mecânica), encapsulado em nanopartículas de PLGA injetadas no espaço intervertebral de ratos submetidos à modelo de dor neuropática induzido por ligadura do nervo ciático. Os resultados demonstraram uma redução da ativação da microglia, diminuindo também o comportamento doloroso.

Figura 1 - Classificação ilustrativa das aplicações de nanomateriais na dor neuropática.



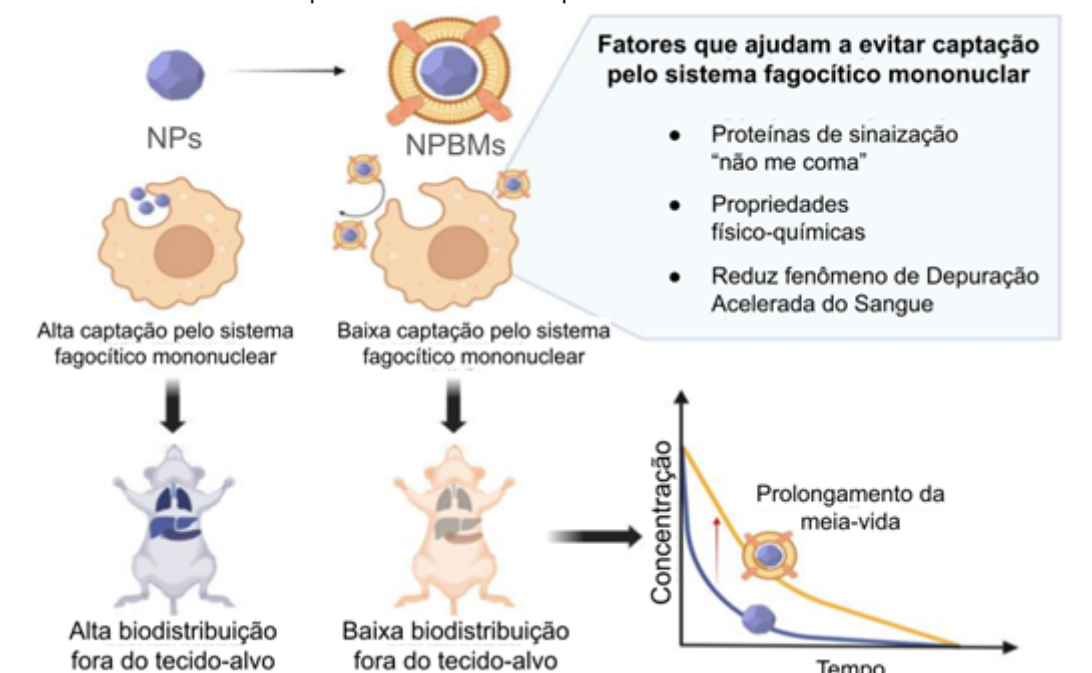
Nota: Principais nanomateriais empregados como sistemas de liberação de agentes terapêuticos no contexto da dor neuropática crônica e suas aplicações específicas para dor periférica e central.

Fonte: Adaptado de Sun et al. (2025).

Biomimetismo

O biomimetismo (função da camada externa das NPBMs) emerge como uma evolução na nanomedicina, pois integra princípios imunológicos junto à engenharia de materiais e biologia celular para a criação de carreadores que mimetizam componentes biológicos endócrinos. Esse envoltório é composto por membranas celulares naturais, provenientes de macrófagos, neutrófilos, eritrócitos ou outras entidades endógenas (Wu et al., 2022; Xuan et al., 2019). Possuem propriedades de reconhecimento imunológico (Figura 2) como a camuflagem mediada por proteínas de membrana como CD47 (“don’t eat me signal”), além de evasão fagocítica e as melhorias no direcionamento aos locais de inflamação, superando desafios das NPs completamente sintéticas (Liu et al., 2022).

Figura 2 – Representação esquemática de NPBMs de evasão do sistema fagocítico mononuclear por nanopartículas revestidas por membranas celulares.



Nota: NPs convencionais são captadas por macrófagos e causam acúmulo *off-target*, NPs revestidas por membranas celulares evitam a fagocitose expressando sinais do tipo "don't eat me", propriedades físico-químicas favoráveis e redução do fenômeno de clearance acelerado (ABC), com aumento da meia-vida circulante e melhor biodistribuição sistêmica.

Fonte: Adaptado de Zhou et al. (2025).

O tratamento com NPBMs também considera as propriedades físico-químicas, como o tamanho, que influencia diretamente na biodistribuição, penetração tecidual e internalização celular, sendo partículas entre 50 e 200 nm eficazes no alcance dos tecidos inflamatórios (Kolpek et al., 2024) e que evitam a rápida filtração glomerular, resultando na maior tempo de circulação sistêmica e maior probabilidade de retenção em tecidos inflamatórios (Lazareva et al., 2025). Enquanto a forma e a carga superficial (ζ -potencial), modulam a interação com as membranas celulares e proteínas plasmáticas e prolongam o tempo de circulação. Isso é possível porque superfícies levemente negativas ou que estão próximas da neutralidade tendem a reduzir a opsonização (Díez-Pascual, 2022; Graván et al., 2024), correlacionada também com a estabilidade coloidal que garante reprodutibilidade e segurança, e previne a agregação ou a degradação precoce do núcleo (Fernández-Borbolla et al., 2024).

A aplicação do biomimetismo nas NPs pode ser compreendido em 3 eixos complementares: quando a característica da NP mimetiza a estrutura, a funcionalidade ou molecularmente. O biomimetismo estrutural ocorre pela utilização direta das membranas celulares naturais para revestir os núcleos sintéticos, preservando a arquitetura da bicamada lipídica, a orientação espacial correta das proteínas transmembranares, assim como dos receptores (Liu et al., 2019). Desta forma, o organismo reconhece as NPBMs como "self-

like” (estruturas próprias do hospedeiro), evitando a rápida depuração imune e aumentando a circulação sistêmica (Fernández-Borbolla et al., 2024), fatores que podem favorecer o acesso dos sítios inflamatórios dos tecidos nervosos no manejo da DN (Graván et al., 2024; Lazareva et al., 2025).

O biomimetismo funcional está na capacidade responsiva a estímulos biológicos específicos, tais como gradientes inflamatórios, estresse oxidativo, ou expressão diferencial dos receptores (Liu et al., 2021). Tais estímulos são capazes de reproduzir comportamentos biológicos, como quimiotaxia inflamatória, reconhecimento receptor-dependente e internalização seletiva por células-alvo que podem induzir microglia e macrófagos ativados (Wu et al., 2022). Enquanto o biomimetismo molecular se refere à incorporação seletiva de proteínas, lipídios, glicoproteínas e padrões moleculares associados a células específicas, modulando também o reconhecimento imunológico (Li et al., 2023; Yuan et al., 2025).

Também existem estudos apontando a eficácia do mecanismo de internalização e entrega intracelular por endocitose na célula alvo mediada por receptores da membrana ou ainda fusão direta com a membrana da célula alvo (Liu et al., 2021).

Um exemplo do biomimetismo consiste nas NPBM derivadas de vesículas extracelulares, também chamadas de VE-mimetic ou híbridas. Estas reproduzem características de vesículas naturais, como tamanho, composição lipídica e comunicação intercelular sem as limitações de escala e heterogeneidade das VEs naturais, permitindo engenharia controlada, mantendo propriedades biológicas (Chen et al., 2025).

Em comparação com vesículas extracelulares (VEs), as NPBM podem permitir uma produção em larga escala com menor variabilidade entre lotes (Chen et al., 2025), além das propriedades desejadas seguirem uma engenharia racional, ou seja, a produção é melhor orientada para que os processos fisiológicos, físico-químicos e farmacológicos, mantenham a funcionalidade de *targeting* e comunicação celular (Chen et al., 2025).

Um outro exemplo são as NPs lipídicas miméticas, as quais utilizam lipídios organizados, semelhantes às membranas celulares, funcionalizadas com proteínas ou ligantes específicos. Se distinguem dos lipossomas, por exemplo, pela possibilidade de incorporação de outros componentes biomoleculares capazes de ampliar a interação biológica (Bhansali et al., 2021; Xu et al., 2023). Por fim, existem ainda as NPs baseadas em membranas bacterianas as quais são estudadas como análogos biomiméticos por sua alta densidade e padrões moleculares reconhecidos pelo sistema imune, focam no desenvolvimento de sistemas livres de endotoxinas (LPS), para reduzir a imunogenicidade e favorecer o potencial translacional na aplicação clínica (Chen et al., 2022).

No âmbito voltado à entrega direcionada, ou “targetting”, existem receptores específicos que são altamente expressos na microglia e em macrófagos (como CX3CR1, CCR2, TLR2 e TLR4) que são ativados durante a DN e dispõem de mecanismos que aumentam a remanência e a especificidade (Msheik et al., 2022; Tong et al., 2025). Um exemplo disto é a PEGliação, estratégia que ancora cadeias de polietilenoglicol (PEG) na

superfície de uma nanopartícula, formando uma barreira estérica e hidrofílica (Graván et al., 2024), que diminui a adsorção de proteínas plasmáticas (opsonização). Este sistema reduz a ativação do sistema complemento e o reconhecimento de macrófagos, permanecendo em circulação prolongada evitando a remoção pelo sistema baço ou depuração hepática (Sushnitha et al., 2020; Graván et al., 2024), podendo alcançar lesões nervosas distantes do local de administração. Outros exemplos eficazes incluem peptídeos direcionadores, anticorpos ou aptâmeros para melhorar a especificidade (Díez-Pascual, 2022).

Os benefícios das NPBMs em inflamações crônicas, como a DN, incluem um foco no controle farmacocinético e mitigação dos riscos referentes a efeitos adversos graves, diferentemente das terapias celulares existentes. Dessa forma, esses sistemas fundamentam a superioridade terapêutica e seu potencial de aplicação na dor neuropática crônica por meio da especificidade.

Estudos relacionados ao potencial terapêutico de NPBMs como carreadores *cell-free* para o manejo da DN

As NPBMs apresentam vantagens no manejo da DN, que superam as insuficiências terapêuticas centradas em um único alvo, podendo atuar de forma programada e sustentada simultaneamente em múltiplos alvos de eixos fisiopatológicos. Exemplos desses possíveis mecanismos incluem a modulação de macrófagos, uma estratégia importante para o controle da neuroinflamação. Na DN, o recrutamento de macrófagos periféricos e a ativação de micróglias e astrócitos reativos favorecem o predomínio de fenótipos pró-inflamatórios (M1-like), que perpetuam a sensibilização neuronal (Tong et al., 2025). Essas células liberam IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17 e IFN- γ , amplificando os sinais nociceptivos e reduzindo os limiares de ativação por sua ação sobre neurônios sensoriais e interneurônios espinhais (Costigan et al., 2009).

Outro eixo fisiopatológico passível de modulação é o estresse oxidativo. Na DN, ocorre produção excessiva de EROs, mediada principalmente por NADPH oxidase (NOX2), iNOS e COX-2, promovendo danos oxidativos aos neurônios, disfunção mitocondrial e ativação de vias apoptóticas. Esse desequilíbrio da homeostase redox contribui para a hiperexcitabilidade neuronal e a degeneração axonal (Ballance et al., 2019; Liu & Jia, 2023). NPBMs responsivas a EROs permanecem estáveis em condições fisiológicas, mas respondem ao microambiente oxidativo liberando antioxidantes, enzimas ou fármacos redox-moduladores (Gao et al., 2010; Deng & Liu, 2021). Em um estudo recente utilizando modelo de dor crônica, essas nanopartículas sequestraram EROs e aumentaram a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como SOD, catalase e GPx, restaurando a função mitocondrial e reduzindo a apoptose neuronal (Yang et al., 2024; Liu & Jia, 2023).

A hiperexcitabilidade neuronal também desempenha um mecanismo central da DN. Esse processo é sustentado por alterações na expressão e na função dos canais iônicos NaV1.7, NaV1.8 e TRPV1 (Yam et al., 2018), além do dano às células de Schwann

e da desmielinização focal, que promovem disparos ectópicos e amplificação patológica da transmissão nociceptiva (Yoo et al., 2013). Nesse contexto, as NPBMs permitem a entrega localizada de moduladores de canais iônicos, peptídeos analgésicos e agentes neuroprotetores, reduzindo a excitabilidade neuronal sem os efeitos sistêmicos indesejáveis associados aos bloqueadores convencionais (Ma et al., 2023; Li et al., 2025).

Outro alvo relevante para as NPBMs é a disfunção da barreira hematoencefálica. Na DN, o aumento de sua permeabilidade favorece a translocação de mediadores inflamatórios periféricos para o SNC (Yuan et al., 2025; Kochman et al., 2025), permitindo a entrada de citocinas, endotoxinas, LPS e outros padrões moleculares associados a patógenos ou ao dano tecidual. Esses mediadores ativam receptores *Toll-like 4* (TLR4) em células imunes e gliais, amplificando a neuroinflamação (Costigan et al., 2009). Nesse cenário, NPBMs revestidas por membranas de macrófagos podem atuar como “esponjas inflamatórias”, sequestrando LPS e citocinas circulantes e reduzindo sua biodisponibilidade, com consequente atenuação da resposta inflamatória (Zhou et al., 2024; Li et al., 2024).

Além da capacidade de modular múltiplos eixos fisiopatológicos da DN, um importante diferencial das NPBMs é o transporte eficiente de moléculas bioinstáveis, ampliando o potencial terapêutico de agentes que apresentam limitações farmacocinéticas. Entre esses agentes, destacam-se microRNAs anti-inflamatórios, como miR-21 e miR-146a, capazes de modular vias centrais da resposta inflamatória e da ativação glial (Lu et al., 2024; Jackson et al., 2025), além de peptídeos moduladores de TRPV1 e inibidores de NOX2, que atuam reduzindo a hiperexcitabilidade neuronal e o estresse oxidativo. Estudos pré-clínicos demonstram a viabilidade das NPBMs como carreadores *cell-free* para o tratamento da DN, promovendo efeitos analgésicos consistentes, redução da neuroinflamação e melhora funcional em modelos murinos (Wu et al., 2022; Zhou et al., 2024; Li K. et al., 2024; Bhansali et al., 2021; Sun et al., 2025).

Apesar dos resultados promissores, desafios importantes ainda limitam a translação clínica das NPBMs, incluindo aspectos relacionados à segurança, padronização dos métodos de produção, controle da variabilidade proteica das membranas celulares, avaliação toxicológica de longo prazo, imunogenicidade (incluindo anticorpos anti-PEG), caracterização robusta dos perfis farmacocinético e farmacodinâmico e, principalmente, a ausência de ensaios clínicos em humanos (Desai et al., 2024; Sun et al., 2025). A superação dessas limitações dependerá do desenvolvimento de processos de fabricação reprodutíveis e escalonáveis, da utilização de modelos pré-clínicos que incorporem variáveis como sexo, envelhecimento e comorbidades, bem como do estabelecimento de diretrizes regulatórias específicas para sistemas híbridos biológicos-sintéticos (Yuan et al., 2025; Zhang et al., 2023). Nesse contexto, as NPBMs representam uma plataforma terapêutica cientificamente relevante, integrando nanotecnologia, imunomodulação e neurociência da dor em uma estratégia com elevado potencial para o tratamento da DN.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese dos achados discutidos nesta revisão demonstra que as nanopartículas biomiméticas representam uma plataforma biotecnológica altamente versátil, capaz de integrar propriedades de direcionamento biológico, modulação imunológica e melhoria de estabilidade farmacológica. As evidências reunidas indicam que esses sistemas podem atuar sobre múltiplos eixos fisiopatológicos da dor neuropática, incluindo inflamação crônica, ativação sustentada de microglia, estresse oxidativo, disfunção das barreiras biológicas e alterações na sinalização neuronal. Essas características reforçam a relevância dessa classe de nanocarreadores, visto que a dor neuropática se manifesta a partir de processos complexos e multifatoriais que exigem terapias capazes de atuar simultaneamente em mais de um alvo biológico.

Ainda assim, apesar do forte racional biológico e dos resultados promissores em modelos pré-clínicos, a translação clínica das nanopartículas biomiméticas permanece limitada, especialmente devido a desafios regulatórios, de segurança, escalabilidade e padronização de produção. Dessa forma, a aplicação no manejo da dor neuropática deve ser considerada promissora, porém ainda dependente de validações experimentais robustas que confirmem eficácia, segurança e viabilidade clínica em humanos.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Declaramos nenhum conflito de interesse de ordem financeira, comercial, política, acadêmica e pessoal.

FINANCIAMENTO

Agradecemos às agências financiadoras: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo 402270/2021-5 e bolsas); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB, processos PIE0001/2024, APP0011/2023 e bolsas); Universidade Federal da Bahia (UFBA, bolsas); CAPES.

REFERÊNCIAS

- ALSHAMSAN, A. Nanoprecipitation is more efficient than emulsion solvent evaporation method to encapsulate cucurbitacin I in PLGA nanoparticles. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 22, n. 3, p. 219–222, 2014.
- BALLANCE, W. C. et al. Reactive oxygen species-responsive drug delivery systems for the treatment of neurodegenerative diseases. *Biomaterials*, v. 217, 2019.
- BEH, C. Y. et al. Advances in Biomimetic Nanoparticles for Targeted Cancer Therapy and Diagnosis. *Molecules*, v. 26, n. 16, 2021.

- BHANSALI, D. et al. Nanotechnology for Pain Management: Current and Future Therapeutic Interventions. *Nano Today*, v. 39, 2021.
- BOUHASSIRA, D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Revue Neurologique*, v. 175, n. 1–2, p. 16–25, 2019.
- CHEN, H. et al. Biomimetic Lipopolysaccharide-Free Bacterial Outer Membrane-Functionalized Nanoparticles for Brain-Targeted Drug Delivery. *Advanced Science*, v. 9, n. 16, 2022.
- CHEN, Y. et al. Leveraging nature's nanocarriers: Translating insights from extracellular vesicles to biomimetic synthetic vesicles for biomedical applications. *Science Advances*, v. 11, n. 9, 2025.
- COLLOCA, L. et al. Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, 2017.
- DENG, Z.; LIU, S. Inflammation-responsive delivery systems for the treatment of chronic inflammatory diseases. *Drug Delivery and Translational Research*, v. 11, n. 4, p. 1475–1497, 2021.
- DÍEZ-PASCUAL, A. M. Surface Engineering of Nanomaterials with Polymers, Biomolecules, and Small Ligands for Nanomedicine. *Materials*, v. 15, n. 9, 2022.
- DILLON, B. R.; ANG, L.; POP-BUSUI, R. Spectrum of Diabetic Neuropathy: New Insights in Diagnosis and Treatment. *Annual Review of Medicine*, v. 75, p. 293–306, 2024.
- FERNÁNDEZ-BORBOLLA, A. et al. Cell Membrane-Coated Nanoparticles for Precision Medicine: A Comprehensive Review of Coating Techniques for Tissue-Specific Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 4, 2024.
- FINNERUP, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, v. 14, n. 2, p. 162–173, 2015.
- GAO, W.; CHAN, J. M.; FAROKHZAD, O. C. pH-Responsive nanoparticles for drug delivery. *Molecular Pharmaceutics*, v. 7, n. 6, p. 1913–1920, 2010.
- GRAND VIEW RESEARCH. Cell-Free Protein Expression Market Report: Global Industry Analysis. 2024. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/cell-free-protein-expression-market-report>.
- GRAVÁN, P. et al. Exploring the Impact of Nanoparticle Stealth Coatings in Cancer Models: From PEGylation to Cell Membrane-Coating Nanotechnology. *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 16, n. 2, p. 2058–2074, 2024.
- HAN, D. et al. Neutrophil membrane-camouflaged nanoparticles alleviate inflammation and promote angiogenesis in ischemic myocardial injury. *Bioactive Materials*, v. 23, p. 369–382, 2022.
- HAN, X. et al. Lipid nanoparticle delivery of siRNA to dorsal root ganglion neurons to treat pain. *bioRxiv*, 2025.

HERNÁNDEZ-GIOTTONINI, K. Y. et al. PLGA nanoparticle preparations by emulsification and nanoprecipitation techniques: effects of formulation parameters. *RSC Advances*, v. 10, n. 8, p. 4218–4231, 2020.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. Neuropathic Pain (NeuPSIG). Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/membership/special-interest-groups-sigs/neuropathic-pain-neupsig/>.

JACKSON, S. et al. MicroRNA-Based Delivery Systems for Chronic Neuropathic Pain Treatment in Dorsal Root Ganglion. *Pharmaceutics*, v. 17, n. 7, 2025.

JAN, N. et al. Biomimetic cell membrane-coated poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for biomedical applications. *Bioengineering & Translational Medicine*, v. 8, n. 2, 2022.

KOCHMAN, U. et al. Targeted Nanoparticles for Drug Delivery Across the Blood-Brain Barrier in Early and Late Stages of Alzheimer's Disease: A Review. *Molecular Neurobiology*, v. 63, n. 1, 2025.

KOLPEK, D. J. et al. Physicochemical Property Effects on Immune Modulating Polymeric Nanoparticles: Potential Applications in Spinal Cord Injury. *International Journal of Nanomedicine*, v. 19, p. 13357–13374, 2024.

LAZAREVA, P. et al. In Vivo Behavior of Biomimetic Nanoparticles: Strategies for Clearance Avoidance, Targeting, and Functional Delivery. *Molecules*, v. 30, n. 22, 2025.

LI, J. et al. Cell-Membrane-Coated Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to the Brain for the Treatment of Neurological Diseases. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 2, 2023.

LI, K. et al. A structured biomimetic nanoparticle as an inflammatory factor sponge and autophagy-regulatory agent against intervertebral disc degeneration and discogenic pain. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 22, n. 1, 2024.

LI, L. et al. Nanomedicine for chronic pain management: From pathophysiology to engineered drug delivery systems. *Materials Today Bio*, v. 33, 2025.

LIU, B. et al. Red blood cell membrane-camouflaged poly(lactic-co-glycolic acid) microparticles as a potential controlled release drug delivery system. *Acta Biomaterialia*, v. 161, p. 201–212, 2023.

LIU, H. et al. Cell membrane-coated nanoparticles: a novel multifunctional biomimetic drug delivery system. *Drug Delivery and Translational Research*, v. 13, n. 3, p. 716–737, 2023.

LIU, J. et al. Reactive oxygen species-responsive polymer drug delivery systems. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 11, 2023.

LIU, L. et al. Cell membrane coating integrity affects the internalization mechanism of biomimetic nanoparticles. *Nature Communications*, v. 12, 2021.

LIU, Y. et al. Cell Membrane Coating Technology: A Promising Strategy for Biomedical Applications. *Nano-Micro Letters*, v. 11, n. 1, 2019.

- LU, Y. et al. A novel microglia-targeting strategy based on nanoparticle-mediated delivery of miR-26a-5p for long-lasting analgesia in chronic pain. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 22, n. 1, 2024.
- MA, H. et al. Recent Research Advances in Nano-Based Drug Delivery Systems for Local Anesthetics. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 17, p. 2639–2655, 2023.
- MSHEIK, Z. et al. The macrophage: a key player in the pathophysiology of peripheral neuropathies. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, n. 1, 2022.
- PULINGAM, T. et al. Exploring Various Techniques for the Chemical and Biological Synthesis of Polymeric Nanoparticles. *Nanomaterials*, v. 12, n. 3, 2022.
- SAUNDERS, M. N. et al. Biodegradable nanoparticles targeting circulating immune cells reduce central and peripheral sensitization. *Pain*, v. 165, n. 1, p. 92–101, 2024.
- SCHOLZ, J. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*, v. 160, n. 1, p. 53–59, 2019.
- SUN, R. et al. Emerging treatments for chronic neuropathic pain from a cross-disease perspective: developments and applications of nanomaterials. *The Journal of Headache and Pain*, v. 26, n. 1, 2025.
- SUSHNITHA, M. et al. Cell Membrane-Based Biomimetic Nanoparticles and the Immune System. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 8, 2020.
- TINAFAR, A.; JAENES, K.; PARDEE, K. Synthetic Biology Goes Cell-Free. *BMC Biology*, v. 17, n. 1, 2019.
- TONG, S. H. et al. Emerging role of macrophages in neuropathic pain. *Journal of Orthopaedic Translation*, v. 51, p. 227–241, 2025.
- TOWARDS HEALTHCARE. Cell-Free Protein Expression Market Grows at 8.63% CAGR by 2034. Disponível em: <https://www.towardshealthcare.com/insights/cell-free-protein-expression-market-sizing>.
- WU, Y. et al. Macrophage cell membrane-based nanoparticles: a new promising biomimetic platform. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 20, n. 1, 2022.
- XU, Y. et al. Nanomaterial-Based Drug Delivery Systems for Pain Treatment and Relief. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 9, 2023.
- XUAN, M.; SHAO, J.; LI, J. Cell membrane-covered nanoparticles as biomaterials. *National Science Review*, v. 6, n. 3, p. 551–561, 2019.
- YAM, M. F. et al. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 8, 2018.
- YANG, S.; CHANG, M. C. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 13, 2019.

YANG, W. et al. An Engineered Bionic Nanoparticle Sponge as a Cytokine Trap and Reactive Oxygen Species Scavenger. *ACS Nano*, v. 18, n. 4, p. 3053–3072, 2024.

YUAN, S. et al. Recent advances of engineering cell membranes for nanomedicine delivery across the blood-brain barrier. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 23, n. 1, 2025.

ZHANG, H. et al. Sustained-Release Esketamine Based Nanoparticle-Hydrogel Delivery System for Neuropathic Pain Management. *International Journal of Nanomedicine*, v. 18, p. 1131–1143, 2023.

ZHOU, Z. et al. Macrophage-Mimicking Cellular Nanoparticles Scavenge Proinflammatory Cytokines. *Advanced Science*, v. 11, n. 31, 2024.