

VESÍCULAS EXTRACELULARES PROBIÓTICAS COMO POTENCIAL ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO MANEJO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

Joanna Cecilia de Santanna e Santos¹;

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

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

joanna.cecilia@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

Nícolas Pedro Bastos Barboza⁴;

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

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

nicolasbarboza@ufba.br

Ana Carolina Fernandes Santos⁵;

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

<http://lattes.cnpq.br/0997252297004767>

anacfs@ufba.br

André Cronemberger Andrade⁶;

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

<http://lattes.cnpq.br/7731140733602286>

andre.cronemberger@ufba.br

Cristiane Flora Villarreal⁷;

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

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

cfv@ufba.br

Max Denisson Maurício Viana⁸.

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

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

max.viana@ufba.br

RESUMO: A neuropatia diabética (ND) é a principal complicação do diabetes, associada com dor, perda de sensibilidade e risco de amputação de membros. Os tratamentos atualmente disponíveis possuem limitações, como efeitos adversos ou alívio insatisfatório da dor. Nesse contexto, a probioticoterapia tem se destacado entre as modalidades terapêuticas apontadas no manejo da ND. No entanto, devido às limitações das formulações probióticas e respostas variáveis, tem sido proposto o uso de derivados de bactérias probióticas, como as vesículas extracelulares (VEs). As VEs probióticas possuem a capacidade de sinalizar eventos fisiopatológicos complexos, mediando respostas metabólicas, imunológicas e neuroinflamatórias envolvidas na patogênese da ND. Dentro desse contexto, o objetivo do estudo foi discutir as evidências recentes associadas ao potencial terapêutico das VEs probióticas no manejo da ND. Após uma revisão da literatura nas bases de dados SciELO, PubMed e LILACS, utilizando os descritores “*extracellular vesicles*”, “*vesicle probiotic*”, “*probiotic*”, “*diabetic neuropathy*”, “*inflammation*” e “*pain*” contemplando publicações entre 2015 e 2026, nos idiomas português e inglês e com os critérios de elegibilidade estabelecidos, foram selecionados 42 artigos. Os estudos analisados demonstraram que a utilização das VEs probióticas é promissora na ND. Os estudos analisados incluíram ensaios com VEs de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e apresentaram efeitos imunomoduladores, a diminuição do estresse oxidativo e a manutenção da homeostase metabólica. Ainda, resultaram na redução da glicemia e na melhora da integridade da barreira intestinal, promovendo a proteção da circulação contra a translocação de lipopolissacarídeos do lúmen intestinal, um fator que contribui diretamente para a inflamação sistêmica. Adicionalmente, estudos demonstraram que as VE probióticas estimulam a polarização para o fenótipo M2 (anti-inflamatório). Nesse sentido, a terapia *cell-free* tem demonstrado crescimento robusto, impulsionando intensamente as pesquisas voltadas para essa área. Apesar de não ter estudos que utilizem as VEs para o manejo da ND, o conjunto das evidências ressalta o potencial dessa estratégia. Portanto, considerando o potencial terapêutico das VE sobre a fisiopatologia da doença e o avanço da terapia *cell-free*, destaca-se a relevância de fomentar novas pesquisas direcionadas para essa abordagem.

PALAVRAS-CHAVE: Vesículas extracelulares. Probióticos. Neuropatia Diabética. Microbiota.

PROBIOTIC EXTRACELLULAR VESICLES AS A POTENTIAL THERAPEUTIC STRATEGY IN THE MANAGEMENT OF DIABETIC NEUROPATHY

ABSTRACT: Diabetic neuropathy (DN) is the main complication of diabetes, associated with pain, loss of sensation, and risk of amputation. Currently available treatments have limitations, such as adverse effects or unsatisfactory pain relief. In this context, probiotherapy has been highlighted among the therapeutic modalities suggested for the management of DN. However, due to the limitations of probiotic formulations and variable responses, the use of probiotic bacterial derivatives, such as extracellular vesicles (EVs), has been proposed. Probiotic EVs are characterized as spherical nanostructures enveloped by a lipid bilayer membrane. They are capable of transporting a wide diversity of biomolecules and metabolites, including autolysins and fragments of DNA, mRNA, or miRNA. This composition confers upon EVs the capacity to signal complex pathophysiological events, mediating metabolic, immunological, and neuroinflammatory responses involved in the pathogenesis of DN. Within this context, the objective of the study was to discuss recent evidence associated with the therapeutic potential of probiotic EVs in the management of DN. Following a literature review in the SciELO, PubMed, and LILACS databases, using the descriptors “extracellular vesicles”, “vesicle probiotic” “probiotic” “diabetic neuropathy”, “inflammation” and “pain” covering publications between 2015 and 2026, in Portuguese and English languages, and with the established eligibility criteria, 42 articles were selected. The analyzed studies demonstrate that the use of EVs is promising due to their immunomodulatory effects, the reduction of oxidative stress, and the maintenance of metabolic homeostasis. Additional benefits were observed in the reduction of glycemia and the improvement of intestinal barrier integrity, promoting the protection of the circulation against the translocation of LPS (lipopolysaccharide) from the intestinal lumen, a factor that directly contributes to systemic inflammation. Additionally, studies demonstrated that EVs inhibit the polarization of macrophages toward the M1 phenotype (pro-inflammatory) and stimulate polarization toward the M2 phenotype (anti-inflammatory). Experiments involving EVs from both Gram-positive and Gram-negative bacteria showed significant results. Furthermore, cell-free therapy has shown robust growth, intensively driving research focused on this area. Moreover, there are no studies that directly utilize EVs for the management of DN; however, considering the therapeutic potential of EVs on the disease’s pathophysiology and the advancement of cell-free therapy, the relevance of promoting new research directed toward this approach is highlighted.

KEYWORDS: Extracellular vesicles. Probiotics. Diabetic neuropathy. Microbiota.

INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética (ND) é a complicação mais frequente da diabetes, caracterizada por queimação, dormência, alteração da sensibilidade e dor neuropática de moderada a severa, as quais atingem cerca de um terço dos pacientes (IASP, 2025; Dillon *et al.*, 2024). Em conjunto, esse quadro compromete a qualidade de vida do indivíduo, com prejuízos nas atividades sociais, laborais e econômicas (Ernandes *et al.*, 2020). A fisiopatologia da ND é heterogênea, mas a hiperglicemia persistente é um dos fatores responsáveis pelo desencadeamento de reações que levam à lesão nervosa, como o aumento de biomarcadores pró-inflamatórios e de espécies reativas de oxigênio (EROs). Isso configura tais fatores como alvos importantes no manejo desta condição (Yang *et al.*, 2025; Zhu *et al.*, 2024).

Os tratamentos para ND incluem agentes farmacológicos, como anticonvulsivantes e antidepressivos, e não farmacológicos como estimulação elétrica nervosa transcutânea. Entretanto, muitos pacientes permanecem refratários ou apresentam efeitos adversos que comprometem a adesão (Chang *et al.*, 2023). Isso reforça a necessidade de estratégias terapêuticas inovadoras, entre elas, o uso de tecnologias de aprimoramento de probióticos, como vesículas extracelulares (VE) derivadas de bactérias probióticas.

Segundo a definição da Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP), probióticos são microrganismos vivos que em concentrações adequadas conferem potencial terapêutico (Hill *et al.*, 2014). Os estudos acerca de probioticoterapia têm sido voltados ao tratamento de distúrbios metabólicos (Zhao *et al.*, 2024; Ma *et al.*, 2025; Viana *et al.*, 2025), à modulação da dor (Shabani *et al.*, 2023; Viana *et al.*, 2025; Santos *et al.* 2024). O uso de probióticos no gerenciamento da ND foi recentemente evidenciado em uma revisão de patentes, cujos resultados demonstraram potenciais efeitos desses microrganismos, por meio da diminuição de marcadores pró-inflamatórios e da liberação de metabólitos relacionados a efeitos hipoglicêmicos (Santos *et al.*, 2024). Corroborando esses achados, ensaios pré-clínicos em modelos de dor neuropática (Shabani *et al.*, 2023) e de ND (Viana *et al.*, 2025) também reforçam os efeitos antinociceptivos, na modulação de mediadores inflamatórios, na redução do estresse oxidativo e no controle glicêmico.

Os probióticos apresentem benefícios importantes no controle da ND, mas ainda alguns fatores limitam sua eficácia terapêutica, como dificuldades relacionadas ao processamento, estabilidade, sensibilidade e condições de armazenamento e restrição de uso em indivíduos imunosuprimidos, por exemplo (Pereira *et al.*, 2024). Com isso, as VEs probióticas emergem como uma estratégia vantajosa para potencializar as propriedades terapêuticas dos probióticos. Entre elas, é destacada a possibilidade de enriquecer ou modular componentes específicos. As condições de cultivo exercem influência direta sobre a composição das VEs, modificando o perfil de aminoácidos, o processamento de DNA, a atividade anti-inflamatória e a abundância de proteínas presentes em sua carga. Essa plasticidade bioquímica dependente do ambiente abre perspectivas para modular sua

composição de forma direcionada, otimizando efeitos terapêuticos (Rodvalho *et al.*, 2021; Jun *et al.*, 2019). Assim, as VEs de probióticos se configuram como uma terapia *cell-free* (ou “livre de células”) que não se baseia no uso dos microrganismos vivos, mas dos seus derivados, superando as limitações associadas.

VEs são nanoestruturas delimitadas por bicamada lipídica liberadas pelas células que transportam moléculas bioativas, como enzimas e ácidos nucleicos (Liang *et al.*, 2022). São considerados pós-bióticos, por serem produzidos por todos os tipos celulares, incluindo bactérias (Wang *et al.*, 2025). As características que viabilizam sua utilização como agentes carreadores incluem a capacidade de se distribuir ao longo da corrente sanguínea, tolerar e ultrapassar barreiras biológicas e exercer efeitos terapêuticos diretamente na célula ou no tecido-alvo (Li *et al.*, 2024; Wang; Duan; Yu, 2025). Evidências apontam o papel das VEs na modulação metabólica, com redução da glicemia e influência sobre o metabolismo lipídico (Ashrafian *et al.*, 2019). Seus efeitos também incluem a manutenção da integridade da barreira intestinal, imunomodulação e neuroinflamação (Diez-Sainz *et al.*, 2022; Yadav *et al.*, 2025; Krzyzek *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2025). Tais atributos as configuram como uma modalidade terapêutica promissora para o tratamento da ND, superando os obstáculos inerentes ao uso direto de probióticos.

Até o momento não foram publicados na literatura estudos que avaliam a atividade de VEs de probióticos sobre a ND. Apesar disso, a abordagem *cell-free* tem se destacado mundialmente. Em 2024, o mercado global de terapias *cell-free* foi estimado em US\$ 315,03 milhões, com projeção de atingir cerca de US\$ 716,26 milhões em 2034, caracterizando uma trajetória de crescimento (Towards Helthcare, 2025). Por se tratar de uma abordagem que representa uma inovação tecnológica com aplicabilidade clínica ainda pouco explorada, desperta o interesse acadêmico e da indústria em financiar pesquisas e desenvolver novos produtos. Diante disso, o presente estudo objetivou explorar as evidências mais recentes sobre VEs probióticas e relacionar seus mecanismos descritos à potencial aplicação no manejo da ND.

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 (10) e ScienceDirect (585), utilizando os descritores: “*extracellular vesicles*”, “*probiotics*”, “*diabetic neuropathy*” e “*diabetes*”, considerando o recorte temporal dos últimos 10 anos (2015 - 2026). 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

fossem pertinentes ao tema proposto. Sendo assim, não foram incluídos estudos fora desses critérios, como também aqueles que não se relacionavam com o tema. Ao final, 40 artigos foram selecionados.

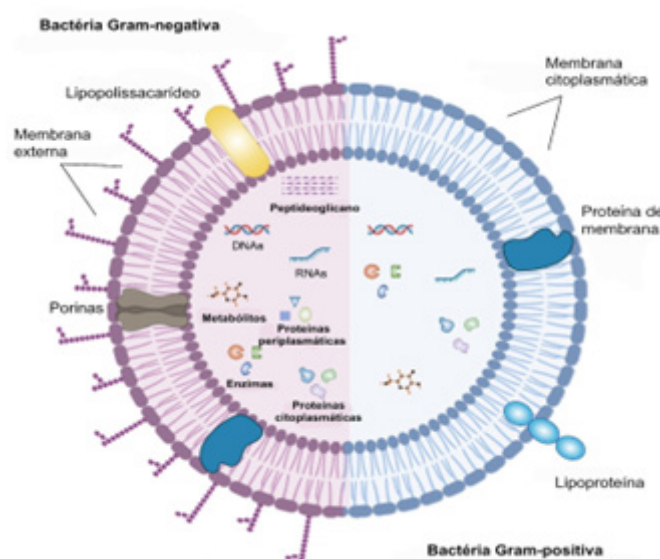
RESULTADOS E DISCUSSÃO

As VEs são nanopartículas esféricas, com diâmetro variável entre 30 e 1000 nm, têm a capacidade de atravessar barreiras biológicas e carrear eficientemente metabólitos às células-alvo (Niel; D'Angelo; Raposo, 2018; Liang *et al.*, 2022). Contém uma ampla variedade de biomoléculas em seu interior, como DNA e RNA, adesinas, toxinas, moléculas quelantes, proteínas de membrana, além de fatores imunomoduladores, como demonstrado na Figura 1. Apresentam ainda elevada estabilidade estrutural, permanecendo protegidas contra danos, como a ação de enzimas, até serem internalizadas pelas células-alvo (Wang *et al.*, 2023). As VEs podem ser secretadas por diferentes tipos celulares, como células mesenquimais, células-tronco e bactérias probióticas (Toyofuku; Nomura; Eberl, 2019).

As VEs probióticas, especificamente, são consideradas pós-bióticos, ou seja, preparações de microrganismos inativados e/ou seus componentes que conferem benefício à saúde do hospedeiro (Salminen *et al.*, 2021). Assim, as VEs desempenham funções relevantes na manutenção da homeostase, promovendo o aumento da expressão de genes associados à integridade da barreira epitelial, como *claudin-1* e *zonula occludens 2* (Ashrafian *et al.*, 2019); na comunicação célula-célula e nas interações célula-hospedeiro, por meio da transferência de conteúdo de macromoléculas que podem ser reconhecidas por receptores, ou por endocitose, liberando seu conteúdo na célula do hospedeiro (Martínez; Perez; Romero, 2023; Sanwlani; Bramich; Mathivanan, 2024; Macia *et al.*, 2020). Portanto, consistem em agentes complementares com potencial terapêutico, mas sem os entraves observados com o uso de probióticos.

Considerando a diversidade microbiana, as particularidades relativas à bactéria de origem e ao mecanismo de liberação das VEs influenciam diferentemente a sua composição molecular. As classificações mais comuns para as VEs probióticas são como vesículas da membrana externa ou interna (em inglês, OMV, *outer membrane vesicles*), originadas da membrana externa e interna de bactérias Gram-negativas contendo material periplasmático; ou vesículas de membrana citoplasmática (em inglês, CMV, *cytoplasmic membrane vesicles*) originadas da membrana citoplasmática de bactérias Gram-positivas (Figura 1) (Toyofuku *et al.*, 2023; Welsh *et al.*, 2023).

Figura 1 - Representação ilustrativa de uma vesícula extracelular (VE) probiótica derivada de bactérias Gram-negativas (OMV) e Gram-positivas (CMV) e seus componentes.



Nota: VE de bactérias Gram-positivas (CMV) e Gram-negativas (OMV), evidenciando seus principais componentes estruturais, como proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e metabólitos associados.

Fonte: Adaptado de Chen *et al.* (2024).

A liberação de VEs por bactérias Gram-positivas está associada a alterações no equilíbrio homeostático da parede celular. Esse processo ocorre por dois principais mecanismos: a pressão de turgor interna (pressão que o conteúdo interno exerce contra a parede celular), que favorece o brotamento da membrana citoplasmática; e a ação de enzimas degradadoras, como as autolisinas, que degradam o peptidoglicano espesso, aumentando a porosidade da parede e permitindo a secreção das vesículas (Wang *et al.*, 2018; Villageliu; Samuelson, 2022; Palomino *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2024). Algumas das espécies de probióticos utilizadas pertencentes às bactérias Gram-positivas são *Lactobacillus plantarum*, *L. paracasei*, *Bifidobacterium longum*, *B.breve* e *Bacillus subtilis* (Zhu *et al.*, 2024; Yadav *et al.*, 2025).

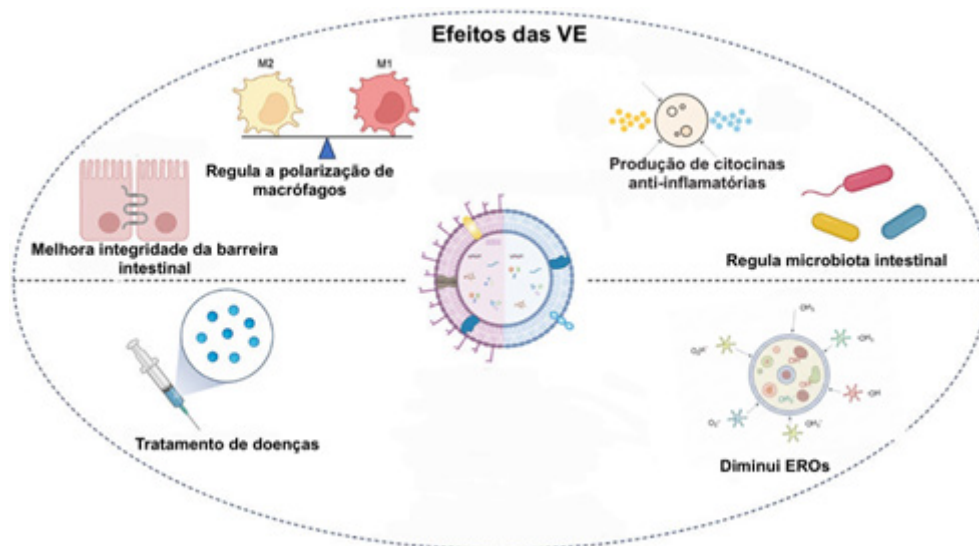
A liberação das VEs de membrana externa por bactérias Gram-negativas pode ser desencadeada pela redução das interações proteicas entre a membrana externa e o peptidoglicano, pelo estresse físico causado pelo acúmulo de proteínas mal dobradas no espaço periplasmático ou pelo acúmulo de fragmentos de peptidoglicano. Enquanto as VEs de membrana interna podem ser liberadas a partir de autolisinas que enfraquecem o peptidoglicano, permitindo a protrusão da membrana interna para o espaço periplasmático, resultando na formação de VEs contendo material citoplasmático (Zhang *et al.*, 2024; Toyofuku; Nomura; Eberl, 2019). Diferentemente das VEs de Gram-positivas, estas estruturas contêm lipopolissacarídeos, frequentemente associados à indução de processos inflamatórios (Figura 1) (Zhao *et al.*, 2019). *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia coli* e *Bacteroides* spp. são algumas espécies representantes desse grupo (Wang; Duan; Yu,

2025).

Evidências têm demonstrado o potencial terapêutico das VEs de probióticos na modulação de processos metabólicos, contribuindo para a redução da glicemia pela regulação da homeostase metabólica (Diéz-Sainz *et al.*, 2022). Isso foi reforçado em um estudo realizado em camundongos obesos, utilizando VEs de *A. muciniphila* (bactéria Gram-negativa) administradas por 5 semanas, resultando na redução dos níveis glicêmicos (Ashrafian *et al.*, 2021).

Ainda foi observada atividade imunomoduladora de VEs ao regular a resposta imune por interação com células fagocíticas, favorecendo a homeostase intestinal (Choi *et al.*, 2020; Liang *et al.*, 2022; Nishiyama *et al.*, 2020). Isso se apresenta por diferentes mecanismos, que incluem a redução de citocinas pró-inflamatórias, como demonstrado por Hao *et al.* (2021). Os autores utilizaram um modelo de colite em camundongos e observaram que o tratamento com VEs de bactéria Gram-positiva (*L. plantarum* Q7) por 10 dias reduziu citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL)-6 e IL-1 β . Como também com o uso de VEs de *E. coli* Nissle 1917 (bactéria Gram-negativa) em modelo de inflamação *in vitro*, quando reduziu os níveis de IL-1- β e atenuou as EROs (Olivo-Martínez *et al.*, 2024). Adicionalmente, as VEs derivadas de *L. plantarum* são capazes de inibir macrófagos M1 e estimular a polarização para M2 e induzir a secreção de IL-10, reforçando sua ação anti-inflamatória (Figura 2) (Kim *et al.*, 2020).

Figura 2 - Esquemática dos efeitos das vesículas extracelulares (VEs) de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.



Notas: As vesículas extracelulares (VEs) auxiliam na manutenção da integridade da barreira intestinal, modulam a atividade de macrófagos, regulam a produção de citocinas, diminuem o estresse oxidativo, regulam a microbiota intestinal e apresentam potencial no tratamento de doenças. EROs: Espécies reativas de oxigênio. M1: macrófagos com fenótipo pró-inflamatório; M2: macrófago com fenótipo anti-inflamatório.

Fonte: Adaptado de Chen *et al.* (2024).

Por outro lado, ensaios *in vitro* com VEs derivadas de bactérias Gram-positivas evidenciaram mecanismos associados à atenuação do estresse oxidativo (Koh *et al.*, 2025; Wang; Duan; Yu, 2025). VEs provenientes de *L. paracasei* apresentaram expressiva atividade antioxidante, demonstrada por ensaios de absorção de radicais de oxigênio e de detecção intracelular de EROs, nos quais foi observada redução dose-dependente dos níveis de EROs, superando a capacidade antioxidante das vesículas derivadas de células humanas (Lee *et al.*, 2023). Ainda, VEs derivadas de *L. gasseri* GFC-1220 reduziram a morte celular induzida por peróxido de hidrogênio, como também diminuíram os níveis de superóxido mitocondrial e a produção de EROs em cultura de macrófagos (Koh *et al.*, 2025). Além dos mecanismos relacionados à imunomodulação e redução do estresse oxidativo, VEs probióticas podem fortalecer a barreira intestinal, atuando sobre a expressão de mucina (Martínez-Ruiz *et al.*, 2024).

Esses mecanismos são relevantes no manejo da ND, pois atuam na proteção do epitélio intestinal e da corrente sanguínea contra a translocação bacteriana, o que mantém o bem-estar metabólico e imunológico. O aumento da permeabilidade intestinal favorece a passagem de LPS do lúmen para a circulação, estimulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o que intensifica a inflamação sistêmica e agrava os sintomas da ND (Mázala-de-Oliveira; de Sá; Carvalho, 2023; Jayashree *et al.*, 2017).

O reconhecimento das VEs de probióticos como mediadores cruciais na manutenção do intestino saudável é um dos fatores que impulsionam a pesquisa na área. A terapia *cell-free* tem se consolidado como uma alternativa promissora às terapias celulares convencionais. Esse campo vem sendo impulsionado pelo desenvolvimento de plataformas rápidas e flexíveis para síntese e aplicação de moléculas bioativas, sobretudo em contextos clínicos e biotecnológicos, o que reflete o crescente interesse científico e industrial (Market Analysis Report, 2024). Diante das limitações associadas ao manejo de células vivas e do avanço das pesquisas em áreas inovadoras como proteômica, essa abordagem oferece oportunidades únicas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas, especialmente na entrega precisa de componentes bioativos a células específicas, além de viabilizar estudos experimentais avançados em contextos clínicos e biotecnológicos (Towards Healthcare, 2025).

Nesse sentido, apesar da crescente relevância das VE nos contextos terapêutico e mercadológico, não foram encontrados estudos que avaliam a atividade de VEs de probióticos diretamente sobre a ND (Viana *et al.*, 2025; Chen *et al.*, 2024). Em estudos não relacionados à ND, as VEs de probióticos reduzem o NF- κ B, a IL-8, TNF- α e outras respostas inflamatórias relacionadas, além de atuarem como anti-inflamatórias que apontam para o uso terapêutico das VE na ND (Li *et al.*, 2026; Srivastava *et al.*, 2022). Isso é especialmente relevante porque estudos de ND apontam para a inflamação associada ao LPS e a via de sinalização TLR4/NF- κ B como fatores envolvidos na progressão da doença e na melhora observada com intervenções com probióticos (Jiang *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025; Yang

et al., 2023). Estudos *in vivo* em ratos diabéticos demonstram que o uso de probióticos reduz a neuropatia e os marcadores inflamatórios e oxidativos associados a ela (Shabani *et al.*, 2024). As evidências apoiam a hipótese de que se a ND é parcialmente causada pela inflamação e pelo estresse oxidativo, e os probióticos melhoram esses processos, então as VEs probióticas são candidatas plausíveis para reproduzir ou aprimorar esses benefícios.

O ponto que mais carece de evidências é a lacuna na transposição dos resultados para a prática clínica. Como foi discutido aqui, a pesquisa sobre VEs de probióticos ainda se encontra em fase inicial, com métodos de produção ainda em desenvolvimento, dados limitados sobre biodistribuição após o tratamento e ausência de ensaios mecanísticos diretos na neuropatia diabética (Ronacher *et al.*, 2025). Mesmo os probióticos vivos enfrentam questões relacionadas à biodisponibilidade, colonização, personalização e segurança a longo prazo (Tao *et al.*, 2025). A principal vantagem translacional é que as VEs poderiam preservar a sinalização probiótica, evitando ao mesmo tempo a falha na colonização, a perda gástrica e algumas preocupações relacionadas à segurança dos organismos vivos (Krzyżek *et al.*, 2023). Este fato significa que as VEs podem resolver alguns problemas em teoria, mas ainda precisam de validação clínica.

O interesse crescente por estudos relacionados ao uso de probióticos demonstra uma associação com a microbiota intestinal e os benefícios dos probióticos na neuropatia. Desta forma, a área tem avançado rapidamente em inovações relacionadas a mecanismos e modelos animais para futura aplicação clínica em humanos com ND. Assim, o uso de VEs de probióticos representa uma oportunidade científica e um caminho para o desenvolvimento de terapias direcionadas, seguras e inovadoras no manejo da ND.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos incluídos nesta revisão evidenciou a diversidade composicional de bactérias probióticas e as propriedades das vesículas delas derivadas. Os mecanismos atrelados aos efeitos de VEs probióticas abrangeram a atividade imunomoduladora, a capacidade de neutralizar o desequilíbrio oxidativo e a influência sobre o metabolismo da glicose. Tais achados são relevantes, visto que os parâmetros fisiopatológicos associados a ND envolvem a hiperglicemia persistente, estresse oxidativo e aumento de citocinas inflamatórias, bem como diminuição de citocinas anti-inflamatórias, o que sugere que a terapia com VE probióticas pode ser promissora no manejo dessa condição. Por outro lado, o potencial dessas VE no contexto da ND ainda carece de validação científica, demandando estudos direcionados para explorar essa abordagem.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Declaramos não haver 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).

REFERÊNCIAS

ASHRAFIAN, F. *et al.* Akkermansia muciniphila-Derived Extracellular Vesicles as a Mucosal Delivery Vector for Amelioration of Obesity in Mice. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 1 out. 2019.

ASHRAFIAN *et al.* Comparative study of effect of Akkermansia muciniphila and its extracellular vesicles on toll-like receptors and tight junction. **Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench**, v. 12, n. 2, p. 163, 2019.

ASHRAFIAN, F. *et al.* Extracellular Vesicles and Pasteurized Cells Derived from Akkermansia muciniphila Protect Against High-Fat Induced Obesity in Mice. **Microbial Cell Factories**, v. 20, n. 219, p. 1–16, 4 dez. 2021.

Cell-Free Protein Expression Market Report: Global Industry Analysis 2024-2030. **Grand View Research**, 2024. Disponível em: <<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/cell-free-protein-expression-market-report>>. Acesso em: 10 out. 2025.

CHANG, M. C.; YANG, S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. **Annals of Palliative Medicine**, v. 12, n. 2, p. 390–398, mar. 2023.

CHEN, X. *et al.* Immunomodulatory Effects of Probiotic-Derived Extracellular Vesicles: Opportunities and Challenges. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 72, n. 35, p. 19259–19273, 23 ago. 2024.

CHOI, J. H. *et al.* Lactobacillus paracasei-derived extracellular vesicles attenuate the intestinal inflammatory response by augmenting the endoplasmic reticulum stress pathway. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 52, n. 3, p. 423–437, 1 mar. 2020.

DÍEZ-SAINZ, E. *et al.* Effects of gut microbiota-derived extracellular vesicles on obesity and diabetes and their potential modulation through diet. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 78, n. 2, p. 485–499, 1 may 2022.

DILLON, Brendan R.; ANG, Lynn; POP-BUSUI, Rodica. Spectrum of Diabetic Neuropathy: New Insights in Diagnosis and Treatment. **Annual Review of Medicine**, v. 75, p. 293-306, jan. 2024.

ERNANDES, R. *et al.* Impact of diabetic neuropathy on quality of life and postural balance in Brazilian older adults. **Acta ortopédica brasileira**, v. 28, n. 6, p. 275–279, nov.-dez. 2020.

FEDERICA DELL'ATTI *et al.* Probiotic-derived extracellular vesicles: the next breakthrough

in postbiotics for rheumatoid arthritis. **Frontiers in Immunology**, v. 16, 7 6 ago. 2025.

GASPAR PÉREZ-MARTÍNEZ; GINER-PÉREZ, L.; CASTILLO-ROMERO, K. F. Bacterial extracellular vesicles and associated functional proteins in fermented dairy products with *Lactobacillus paracasei*. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 20 abr. 2023.

HILL, C. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, v. 11, n. 8, 2014.

HAO, H. *et al.* Effect of Extracellular Vesicles Derived From *Lactobacillus plantarum* Q7 on Gut Microbiota and Ulcerative Colitis in Mice. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2 dez. 2021.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. Neuropathic Pain (NeuPSIG). [S. l.]: International Association for the Study of Pain, [s.d.]. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/membership/special-interest-groups-sigs/neuropathic-pain-neupsig/>> Acesso em: 17 set. 2025.

JAYASHREE, B. *et al.* Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 388, n. 1-2, p. 203-210, 2014.

JIANG Y, *et al.* Probiotics alleviate painful diabetic neuropathy by modulating the microbiota-gut-nerve axis in rats. **J Neuroinflammation**. 2025;22(1):30. Published 2025 Feb 2. doi:10.1186/s12974-025-03352-3

JUN, S.-H. *et al.* Different epithelial cell response to membrane vesicles produced by *Listeria monocytogenes* cultured with or without salt stress. **Microbial Pathogenesis**, v. 133, p. 103554, ago. 2019.

KIM, W. *et al.* *Lactobacillus plantarum*-derived extracellular vesicles induce anti-inflammatory M2 macrophage polarization in vitro. **Journal of Extracellular Vesicles**, v. 9, n. 1, 17 jul. 2020.

KOH, J.-A. *et al.* Extracellular vesicles derived from *Lactobacillus gasseri* GFC-1220 alleviate inflammation via the TLR4/NF- κ B signaling pathway in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, 1 jul. 2025.

KRZYŻEK, P. *et al.* Extracellular Vesicles of Probiotics: Shedding Light on the Biological Activity and Future Applications. **Pharmaceutics**. 2023;15(2):522. Published Feb. 2023. doi:10.3390/pharmaceutics15020522

LEE, K.-S. *et al.* Human Probiotic *Lactobacillus paracasei*-Derived Extracellular Vesicles Improve Tumor Necrosis Factor- α -Induced Inflammatory Phenotypes in Human Skin. **Cells**, v. 12, n. 24, p. 2789–2789, 7 dez. 2023.

LI, Xiaojing *et al.* Gut-to-Body: Regulatory Roles of Probiotic Extracellular Vesicles in Healthy Homeostasis, **Journal of Future Foods**, 13 ago. 2025.

- LI, Y. *et al.* Probiotic extracellular vesicles reprogram macrophage immunometabolism: From gut crosstalk to host health. **Gut Microbes**. 2026;18(1):2614115. doi:10.1080/19490976.2026.2614115
- LIANG, X. *et al.* Gut bacterial extracellular vesicles: important players in regulating intestinal microenvironment. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, 15 out. 2022.
- MA, Y. *et al.* Lactobacillus reuteri ZJ617 attenuates metabolic syndrome via microbiota-derived spermidine. **Nature Communications**, v. 16, n. 1, 21 jan. 2025.
- MACIA, L. *et al.* Host- and Microbiota-Derived Extracellular Vesicles, Immune Function, and Disease Development. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 1, p. 107, 22 dez 2020.
- MÁZALA-DE-OLIVEIRA, T. *et al.* Impact of gut-peripheral nervous system axis on the development of diabetic neuropathy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 118, 4, e220197, 2023.
- ÑAHUI PALOMINO, R. A. *et al.* Microbiota–Host Communications: Bacterial Extracellular Vesicles as a Common Language. **PLOS Pathogens**, v. 17, n. 5, p. e1009508, 25 maio 2021.
- NISHIYAMA, K. *et al.* Extracellular Vesicles Produced by Bifidobacterium longum Export Mucin-Binding Proteins. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 86, n. 19, 17 set. 2020.
- PAWEŁ KRZYŻEK *et al.* Extracellular Vesicles of Probiotics: Shedding Light on the Biological Activity and Future Applications. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 522–522, 4 fev. 2023.
- PEREIRA, E. *et al.* What are the main obstacles to turning foods healthier through probiotics incorporation? A review of functionalization of foods by probiotics and bioactive metabolites. **Food Research International**, v. 176, n. 176, p. 113785, 1 jan. 2024.
- RAHUL SANWLANI; BRAMICH, K.; SURESH MATHIVANAN. Role of probiotic extracellular vesicles in inter-kingdom communication and current technical limitations in advancing their therapeutic utility. **Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids**, v. 3, n. 13, p. 609–626, 13 set. 2024.
- RODOVALHO, R. *et al.* Environmental Conditions Modulate the Protein Content and Immunomodulatory Activity of Extracellular Vesicles Produced by the Probiotic Propionibacterium freudenreichii. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 87, n. 4, 29 jan. 2021.
- RONACHER, C. *et al.* A critical evaluation of methodological and mechanistic insights on probiotic-derived extracellular vesicles. **Front Nutr**. 2025;12:1632232. Ago. 2025. doi:10.3389/fnut.2025.1632232
- SANTOS, S. *et al.* Technological Trends Involving Probiotics in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Patent Review (2009-2022). **Current Diabetes Reviews**, v. 20, n. 3, 22 maio

2023.

SALMINEN, S. *et al.* The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 9, 4 maio 2021.

SHABANI, M. *et al.* A Probiotic Mixture Decreases Neuropathy and Oxidative Stress Markers in Diabetic Rats. **OBM Neurobiology**, set. 2024.

SHABANI, M. *et al.* Evaluating the Effects of Probiotic Supplementation on Neuropathic Pain and Oxidative Stress Factors in an Animal Model of Chronic Constriction Injury of the Sciatic Nerve. **Basic and Clinical Neuroscience Journal**, v. 14, n. 3, p. 1–19, 4 dez. 2021.

SRIVASTAVA, P. *et al.* A Review of Immunomodulatory Reprogramming by Probiotics in Combating Chronic and Acute Diabetic Foot Ulcers (DFUs). **Pharmaceutics**. 2022;14(11):2436. Published 2022 Nov 10. doi:10.3390/pharmaceutics14112436

TAO, W. *et al.* Microbiota and enteric nervous system crosstalk in diabetic gastroenteropathy: bridging mechanistic insights to microbiome-based therapies. **Front Cell Infect Microbiol**. 2025;15:1603442. Ago. 2025. doi:10.3389/fcimb.2025.1603442

TOYOFUKU, M. *et al.* Composition and functions of bacterial membrane vesicles. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 7, p. 415–430, 1 jul. 2023.

TOYOFUKU, M.; NOMURA, N.; EBERL, L. Types and origins of bacterial membrane vesicles. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 1, p. 13–24, 5 nov. 2019.

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>>. Acesso em: 17 set. 2025.

VAN NIEL, G.; D'ANGELO, G.; RAPOSO, G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 19, n. 4, p. 213–228, 17 jan. 2018.

VIANA, *et al.* Lactobacillus acidophilus LA85 reverte a neuropatia sensorial diabética experimental, restaurando a homeostase redox na medula espinhal. **Micróbios benéficos**. v. 1, n. aop, p. 1–15, 28 mar. 2025.

VIANA, M. *et al.* Probiotics as Antioxidant Strategy for Managing Diabetes Mellitus and Its Complications. **Antioxidants (Basel)**. 2025;14(7):767. jun. 2025.

VILLAGELIU, D. N.; SAMUELSON, D. R. The Role of Bacterial Membrane Vesicles in Human Health and Disease. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 828704, 1 mar. 2022.

WANG, L. *et al.* Engineered miR-214 enriched Schwann cell-derived extracellular vesicles amplify therapeutic efficacy for peripheral neuropathy in T2D mice. **Front Cell Neurosci**. 2025;19:1649830. Published 2025 Aug 29. doi:10.3389/fncel.2025.1649830

WANG, X. *et al.* Release of Staphylococcus aureus extracellular vesicles and their application as a vaccine platform. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 11 abr. 2018.

- WANG, Yanzhen *et al.* Roles of bacterial extracellular vesicles in systemic diseases. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, e. 1258860, 28 set. 2023.
- WANG, Y.; DUAN, C.; YU, X. Extracellular vesicles of Gram-negative and Gram-positive probiotics. **The Journal of Microbiology**, v. 63, n. 7, e2506005–e2506005, 28 jul. 2025.
- WELSH, J. A. *et al.* Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles (MISEV2023): From Basic to Advanced Approaches. **Journal of Extracellular Vesicles**, v. 13, n. 2, e12404, 13 fev. 2024.
- YADAV, P. *et al.* Probiotic Lactobacillus-Derived Extracellular Vesicles: Insights Into Disease Prevention and Management. **Molecular Nutrition & Food Research**, 8 abr. 2025.
- YANG, J. *et al.* Gut microbiota modulate distal symmetric polyneuropathy in patients with diabetes. **Cell Metab.** 2023;35(9):1548-1562.e7. doi:10.1016/j.cmet.2023.06.010
- YANG, Y. *et al.* Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, n. 1, p. 132, 25 abr. 2025.
- YENIFER OLIVO-MARTÍNEZ *et al.* Extracellular Vesicles of the Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 Reduce PepT1 Levels in IL-1 β -Treated Caco-2 Cells via Upregulation of miR-193a-3p. **Nutrients**, v. 16, n. 16, p. 2719–2719, 15 ago. 2024.
- YENIFER OLIVO-MARTÍNEZ *et al.* Modulation of Serotonin-Related Genes by Extracellular Vesicles of the Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 in the Interleukin-1 β -Induced Inflammation Model of Intestinal Epithelial Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 10, p. 5338–5338, 14 mai. 2024.
- ZHAO, J. *et al.* Neuroinflammation Induced by Lipopolysaccharide Causes Cognitive Impairment in Mice. **Scientific Reports**, v. 9, p. 5790–5790, 4 abr. 2019.
- ZHAO, Y. *et al.* *Akkermansia muciniphila* : A promising probiotic against inflammation and metabolic disorders. **Virulence**, v. 15, n. 1, 27 ago. 2024.
- ZHANG, Y. *et al.* Impact of probiotics-derived extracellular vesicles on livestock gut barrier function. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 15, n. 149, 7 nov. 2024.
- ZHU, J. *et al.* Diabetic Peripheral Neuropathy: Pathogenetic Mechanisms and Treatment. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, 9 jan. 2024.