

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

Brenda Vitória Silva Martins
Débora Eduarda Borges da Silva

TERAPIAS CELULARES COM CÉLULAS ENCAPSULADAS PARA O
TRATAMENTO DO DIABETES: UMA REVISÃO DESCRITIVA

GOIÂNIA
2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Brenda Vitória Silva Martins e Débora Eduarda Borges da Silva

Título do trabalho: Terapias celulares com células encapsuladas para o tratamento do diabetes: uma revisão descritiva

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Artur Christian Garcia Da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 12/12/2025, às 14:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Débora Eduarda Borges Da Silva, Discente**, em 12/12/2025, às 14:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Brenda Vitória Silva Martins, Discente**, em 12/12/2025, às 16:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5847272** e o código CRC **E695877C**.

Referência: Processo nº 23070.062938/2025-51

SEI nº 5847272

BRENDA VITÓRIA SILVA MARTINS
DÉBORA EDUARDA BORGES DA SILVA

TERAPIAS CELULARES COM CÉLULAS ENCAPSULADAS PARA O
TRATAMENTO DO DIABETES: UMA REVISÃO DESCRITIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Artur Christian Garcia da Silva

GOIÂNIA

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Martins, Brenda Vitória da Silva

Terapias celulares com células encapsuladas para o tratamento do diabetes: uma revisão descritiva [manuscrito] / Brenda Vitória da Silva Martins, Débora Eduarda Borges da Silva. - 2025.

L, 50 f.

Orientador: Prof. Dr. Artur Christian Garcia da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2025.

Bibliografia.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, lista de figuras.

1. Células IPS. 2. Diabetes tipo 1. 3. Encapsulação. 4. Células das ilhotas. 5. Células Beta pancreáticas. I. Silva, Débora Eduarda Borges da. II. Silva, Artur Christian Garcia da, orient. III. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 03 dias do mês de dezembro do ano de 2025 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Terapias celulares com células encapsuladas para o tratamento do diabetes: uma revisão descritiva”, de autoria de **Brenda Vitória Silva Martins** e **Débora Eduarda Borges da Silva**, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof^o Dr. Artur Cristian Garcia da Silva - orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Prof. Dr. Luis Antônio Dantas Silva - FF/UFG e Me Gabriel Brito Ribeiro - FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10 (dez), tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 08/12/2025, às 14:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Artur Christian Garcia Da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 09/12/2025, às 12:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gabriel Brito Ribeiro, Usuário Externo**, em 09/12/2025, às 18:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5843165** e o código CRC **664A86FB**.

AGRADECIMENTOS

Brenda Vitória Silva Martins

Aos meus pais, sou imensamente grata pelo suporte e pelas oportunidades que me trouxeram até aqui. O apoio e incentivo de vocês foi fundamental para esta conquista. Obrigada por todo amor.

Acredito que escolher as pessoas com quem compartilhamos nosso tempo é algo muito precioso. Por isso, agradeço às minhas amigas Débora, Laura e Leticya. A amizade de vocês foi um presente da faculdade. Foi maravilhoso ter a companhia de vocês neste ciclo, o apoio que me deram foi essencial nessa jornada e tornou tudo mais leve. Guardo com muito carinho cada momento que vivemos juntas, especialmente as conversas pós almoço, e espero sempre poder relembrar essa fase ao lado de vocês.

À Laura, que me apoiou com tanto amor, cuidado e paciência, acreditando em mim quando nem eu conseguia acreditar. Seu acolhimento foi fundamental em cada momento de incerteza.

Agradeço também aos meus amigos de longa data, que igualmente me acompanharam ao longo desse período. Vocês também fazem parte dessa conquista. Obrigada pelo amor, carinho, paciência e conselhos.

Meu agradecimento a todas as farmacêuticas com quem tive o prazer de compartilhar momentos e conhecimentos. Ver profissionais que exercem a profissão com tanto amor e dedicação foi inspirador e contribuiu muito para minha formação.

Ao nosso orientador, Prof. Dr Artur Christian, agradeço por todo o apoio e orientação ao longo deste trabalho. Sua dedicação e exemplo profissional são motivo de admiração e orgulho.

Por fim, à Universidade Federal de Goiás, instituição que sempre foi um sonho e me proporcionou, durante esses 5 anos, muitas experiências gratificantes. Sinto muito orgulho por fazer parte de sua história e extremamente feliz por tudo o que vivi aqui.

Débora Eduarda Borges da Silva

Nenhuma jornada é trilhada sozinha. Ao longo não apenas da escrita deste trabalho, mas também da minha trajetória, tive o privilégio de contar com pessoas que, de maneira singular, contribuíram para que eu chegasse até aqui. Por tudo isso, dedico as próximas linhas a agradecer àqueles que tornaram possível a conclusão desta etapa.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, Aquele que é poderoso para fazer infinitamente mais do que tudo o que pedimos ou pensamos. Obrigada por guiar os meus passos até aqui pois sei bem que tudo que alcancei veio da Sua graça. À Nossa Senhora, que intercedeu por mim e me deu sossego nos momentos de inquietude.

Aos meus pais, Raquel e Robson, que sonharam este sonho junto comigo. Obrigada por, debaixo de sol ou chuva, frio ou calor, dia ou noite, de domingo a domingo, trabalharem incansavelmente para me proporcionar tudo o que tenho. Obrigada por serem minha base e meu porto seguro. Graças ao trabalho e ao amor imensurável de vocês, pude chegar até aqui, e não existem palavras neste mundo capazes de expressar toda a gratidão que sinto.

À minha irmã, Sabrina, sem quem eu não consigo imaginar a minha vida. Os pais nos ensinam os primeiros passos, amores e filhos chegam mais tarde, mas os irmãos são aqueles que estão presentes em toda a jornada. Obrigada por ser minha companheira e por todas as risadas que tornam a minha vida mais leve.

À minha avó, Elvira (*in memoriam*), que partiu antes do meu ingresso na faculdade, mas que me acompanhou em todos os passos que me ajudaram a chegar aqui. Obrigada por todo amor, cuidado, atenção e paciência. A senhora continua viva em minha memória e em cada pedacinho de quem me tornei.

Aos meus avós, Fátima e Adão, que me acompanham desde o meu nascimento e que hoje tenho a bênção de ter comigo para celebrar mais uma conquista.

À minha madrinha, Jaqueline, que me apresentou a Farmácia. Obrigada por estar sempre ao meu lado em todas as fases da minha vida. A senhora é minha inspiração, fora e dentro da profissão.

Ao meu namorado, Gabryell, que me acompanhou nessa reta final. Obrigada por me acalmar nos momentos de ansiedade e por sempre se fazer tão presente, mesmo de longe.

À minhas amigas, Brenda, Leticya e Laura. Obrigada por cada conversa, que tornou a vida mais fácil, e por cada risada, que tornou a graduação mais leve.

Por fim, ao meu orientador, professor Dr. Artur Christian. Sua orientação foi de extrema importância para a realização do nosso trabalho. Obrigada por compartilhar conosco seu tempo, paciência e conhecimento.

A todos vocês minha mais profunda gratidão.

RESUMO

Introdução: O Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica marcada pela destruição das células beta (β) pancreáticas, resultando em deficiência severa de insulina e consequente hiperglicemia. Com uma prevalência global crescente e impacto significativo na saúde pública e nos custos do setor, os modelos tradicionais de tratamento demonstram limitações pertinentes. O encapsulamento celular surge como uma abordagem promissora, cujo objetivo é restaurar a função pancreática fisiológica e proporcionar um controle glicêmico sustentado. **Objetivo:** Realizar uma revisão sobre encapsulamento celular aplicado ao tratamento do diabetes tipo 1, analisando técnicas, biomateriais, abordagens e desafios. **Metodologia:** Este é um estudo de revisão descritiva da literatura realizada na base PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando as palavras-chave: Células IPS, Diabetes tipo 1, Encapsulação, Células das ilhotas e Células beta pancreáticas. Foram incluídos artigos de pesquisa publicados entre 2015 a 2025, que abordassem o uso de células encapsuladas para o tratamento de Diabetes. **Resultados:** Foram inicialmente identificados 1.158 artigos, dos quais 56 atenderam aos critérios de inclusão. Esses estudos foram posteriormente organizados em quatro eixos temáticos principais: fibrose, vascularização, imunisolamento e avanços em estudos clínicos. Os estudos indicam que o uso de células encapsuladas pode ser uma alternativa promissora para superar as limitações da insulinoterapia, a escolha de biomateriais e os tipos de células utilizadas para o encapsulamento são fundamentais para o sucesso da técnica. Os estudos demonstraram a produção de insulina de forma contínua e controle glicêmico a longo prazo. **Conclusão:** O encapsulamento de células beta, surge como uma abordagem terapêutica inovadora e de alto impacto para o tratamento do DM1, e com avanços nos estudos clínicos, podem ser consolidados como um tratamento seguro e eficaz e livre de medicamentos de imunossupressão.

Palavras-chave: Células IPS; Diabetes tipo 1; Encapsulação; Células das ilhotas; Células Beta pancreáticas.

ABSTRACT

Introduction: Type 1 Diabetes *Mellitus* (T1DM) is a chronic autoimmune disease marked by the destruction of pancreatic beta cells (β), resulting in severe insulin deficiency and subsequent hyperglycemia. With a growing global prevalence and significant impact on public health and sector costs, traditional treatment models demonstrate pertinent limitations. Cell encapsulation emerges as a promising approach, aiming to restore physiological pancreatic function and ensure sustained glycemic control. **Objective:** To conduct a review on cell encapsulation applied to the treatment of Type 1 Diabetes, analyzing techniques, biomaterials, approaches, and associated challenges. **Methodology:** This is a descriptive literature review study conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, utilizing the keywords: IPS Cells, Type 1 Diabetes, Encapsulation, Islet Cells and Pancreatic Beta Cells. Research articles published between 2015 and 2025 that addressed the use of encapsulated cells for Diabetes treatment were included. **Results:** A total of 1,158 articles were initially identified, of which 56 met the inclusion criteria. These studies were subsequently organized into four main thematic categories: fibrosis, vascularization, immunoisolation, and clinical studies. The studies indicate that the use of encapsulated cells can be a promising alternative to overcome the limitations of insulin therapy. The choice of biomaterials and the types of cells used for encapsulation are fundamental to the success of the technique. The studies demonstrated continuous insulin production and sustained long-term glycemic control. **Conclusion:** Encapsulation of beta cells emerges as an innovative and high-impact therapeutic approach for the treatment of T1DM. With continued advancements in clinical studies, this strategy can be consolidated as a safe, effective, and immunosuppression drug-free treatment.

Keywords: iPS cells; Diabetes type 1; Encapsulation; Islet cells; Pancreatic beta cells.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICOS

Figura 1 - Gráfico percentual dos subtópicos encontrados.....	18
Figura 2 - Diagrama de Veens dos subtópicos encontrados.....	19

QUADROS

Quadro 1 - Palavras-chave utilizadas na estratégia de busca.....	13
Quadro 2 - Etapas do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.....	17
Quadro 3 - Artigos classificados no subtópico Fibrose.....	20
Quadro 4 - Artigos classificados no subtópico Vascularização.....	24
Quadro 5 - Artigos classificados no subtópico Imunoisolamento.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1.1B4HP	Células pancreáticas humanas
AgaFu	Fucoidana e ágarose
AHLC	Células Hepáticas Adultas Humanas
AlgeMa	Alginato Metacrilato
Alg-HyPEG-N3	Alginato-PEG-azida
ALGPA	Alginato e Pluronic F127
APA	Alginato-poli-L-lisina-alginato
CA	Ácido cólico
CCA	Alginato quimicamente reticulado
DCA	Ácido deoxicólico
ECM	Matriz extracelular
EVOH	Álcool etilenovinílico
GelMA	Gelatina metacrilato
HAMA	Ácido hialurônico metacrilado
hDPSCs	Células-tronco da polpa dentária humana
HEK293T	Células geneticamente modificadas para secretar eritropoietina
hiPSCs	Células β derivadas de células-tronco humanas
hMSC	Células-tronco Mesenquimais Humanas
INS-1E	Linhagem de células de insulinoma de rato
iPSCs	Células-tronco pluripotentes induzidas
MGC	Quitosana Glicol Metacrilato
MIN6 β 1	Linhagem de células beta de camundongos
ML-PCNS	Policarbonato poroso
MSCs	Células-tronco mesenquimais
MVF	Fragmentos microvasculares
N1T 1	Células β pancreática clonadas de camundongo
NPG	Membranas de ouro nanoporosas
PA	Peptídeo anfifílico
PAMAM	Dendrímero de poliamidoamina
PBA	Ácido biliar primário
PBAA	Poli(β -aminoálcool)
PC-QCH	Quitosana quaternizada com fosfocolina
PCL	Poli(ϵ -caprolactona)
PCTE	Membrana polimérica porosa de policarbonato
PDX1+/NKX6.1+ funcionais	Células precursoras de pâncreas que se diferenciam em célula β
PEG	Polietilenoglicol
PEG-MAL	Polietilenoglicol maleimida
PEG-TA	Polietileno glico-tiramina
pEMC	Matriz extracelular pancreática
PEO	Polietileno-óxido

PES	Polisulfona de Poliéter
PLCL	Polilactídeo-co-caprolactona
PLL	Poli-L-Lisina
PLO	Poli-L-Ornitina
PMMA/DMF	Poli(metacrilato de metila)/N,N-dimetilformamida
PNIPAM/GO	Poli(n-isopropilacrilamida)/óxido de grafeno
pPFMA	Poli(metacrilato de pentafluorofenila)
PTFE	Politetrafluoretileno
SA	Alginato de sódio
SC- β	Células β derivadas de células tronco humanas
SC- β Cs	Células β derivadas de células-tronco pluripotentes humanas
SIL	Trietoxissilano
SNM	Membrana de nanoporo de silício
THPT	Tetra-hidropirano fenil triazol
TMTD	Alginato modificado
TZ-AL	Alginato modificado com triazol tetraidropirano-fenil
UDCA	Ácido ursodesoxicólico
WSG	Gel solúvel em água
ZPU	Poliuretano Zwitteriônico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivos gerais.....	15
2.2	Objetivos específicos.....	15
3	METODOLOGIA.....	16
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	21
4.1	Prevenção da formação de fibrose.....	22
4.2	Abordagens para otimizar a vascularização.....	25
4.3	Imunisolamento das células encapsuladas.....	29
4.4	Estudos clínicos.....	36
5	CONCLUSÕES.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico de origem endócrina, uma das formas de ser identificada é pela hiperglicemia, ou seja, aumento dos níveis de glicose no sangue, sendo atualmente uma das enfermidades mais comuns e de maior taxa de crescimento ao redor do mundo, e com o tempo, pode contribuir para danos graves em diferentes sistemas do corpo, afetando principalmente os nervos e os vasos sanguíneos (Cole; Florez, 2020). O DM é subdividido em tipo 1 e tipo 2, que diferem entre si em relação à etiologia, fisiopatologia e é fundamental sua distinção para definição de estratégias terapêuticas adequadas a cada paciente (American Diabetes Association, 2023).

O Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), por sua vez, é uma doença autoimune crônica definida principalmente pela destruição seletiva das células beta (β) do pâncreas, resultando em uma deficiência grave ou total de insulina e consequente hiperglicemia (Dimeglio; Evans-Molina; Oram, 2019; Katzung, 2007). A destruição das células β é, geralmente, causada por um processo autoimune, que pode ser detectado pela presença de autoanticorpos circulantes no sangue periférico (anti-ilhotas ou anti-ICA, anti-insulina ou IAA, antidescarboxilase do ácido glutâmico ou anti-GAD, e anti tirosina fosfatase ou anti-IA2, entre outros), caracterizando o DM1a ou autoimune. Em contrapartida, em uma proporção menor de casos, a causa não é identificada, sendo classificada como DM1b ou de origem idiopática. a destruição das células β , nesse caso, costuma ocorrer de forma rápida e progressiva (American Diabetes Association, 2016).

Os sinais clínicos do DM1 podem variar conforme o tipo da doença e o estágio em que é diagnosticada. De modo geral, os sintomas clássicos incluem sede excessiva, a necessidade de urinar com mais frequência do que o normal, visão turva, fome exagerada e perda de peso sem causa aparente (WHO, 2024). Esses sintomas tendem a ser mais evidentes nos casos de diabetes tipo 1, ao passo que, no tipo 2, é comum que a progressão ocorra de forma silenciosa, que dificulta a identificação precoce. Dessa forma, embora esses sinais sejam considerados característicos do quadro diabético, parte dos indivíduos pode apresentar manifestações discretas ou mesmo ausentes, especialmente nos estágios iniciais da doença (Lyra *et al.*, 2006).

A relevância do DM1 é evidenciado por dados epidemiológicos e econômicos. Em 2024, estimou-se que aproximadamente 9,15 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com DM1 clinicamente diagnosticada. Dentro desse grupo, cerca de 1,81 milhão (19,8%) tinham menos de 20 anos de idade, 6,28 milhões (68,6%) estavam na faixa etária de 20 a 59

anos e 1,06 milhão (11,8%) tinham 60 anos ou mais. O Brasil ocupava a quarta posição entre os países com maior número absoluto de pessoas vivendo com DM1 em todas as faixas etárias, totalizando 499 mil casos. Desses, aproximadamente 99 mil eram crianças e adolescentes com menos de 20 anos. Além disso, o diabetes constitui uma causa relevante de mortalidade em nível global (International Diabetes Federation, 2025).

Além do impacto na saúde pública, os gastos globais com saúde atribuídos ao diabetes têm apresentado um crescimento expressivo ao longo dos anos. Em 2007, estimava-se um custo de aproximadamente US\$ 232 bilhões, valor que ultrapassou a marca de um trilhão de dólares em 2024, atingindo US\$ 1,015 trilhão para a faixa etária de 20 a 79 anos. Podendo chegar a US\$ 1,043 trilhão até o ano de 2050 (International Diabetes Federation, 2025).

Atualmente, a insulinoterapia representa o tratamento base para os pacientes portadores de diabetes tipo 1, tendo como principal objetivo aliviar os sintomas relacionados à hiperglicemia e evitar ou reduzir as complicações agudas e crônicas da doença. A abordagem terapêutica consiste na administração de insulina (por via intravenosa, intramuscular ou, mais comumente, subcutânea), visando restaurar os níveis glicêmicos. Quando adequadamente controlada, a insulina administrada na circulação é capaz de promover uma glicemia normal ou próxima do normal, contribuindo significativamente para o controle metabólico do paciente (Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Não obstante, o manejo do paciente com DM1 envolve outros quatro componentes fundamentais: educação em diabetes, automonitoramento da glicemia, orientação nutricional e prática supervisionada de atividade física (American Diabetes Association, 2019). Sendo assim, trata-se de um regime terapêutico complexo, tanto na prescrição quanto na adesão, exigindo envolvimento ativo e contínuo por parte do paciente, que deve ser devidamente capacitado para sua execução. Diante disso, os pacientes com DM1 devem manter acompanhamento por toda vida, visto que a doença é crônica e o tratamento será permanente.

Considerando as limitações dos métodos tradicionais de tratamento, nas últimas décadas foi possível observar um rápido desenvolvimento do encapsulamento de células vivas para aplicações biomédicas (Orive *et al.*, 2015). O encapsulamento de células consiste na imobilização de células viáveis em membranas poliméricas semipermeáveis e biocompatíveis, que permite a difusão de pequenas moléculas (oxigênio, nutrientes, proteínas terapêuticas, entre outras), mas protege a célula do sistema imunológico do hospedeiro e do estresse mecânico. Considerando esses atributos, essa técnica tem sido alvo da atenção de áreas como biomedicina, biotecnologia e bioeletrônica (Park, *et al.* 2016; Costa, *et al.* 2013).

A técnica de encapsulamento de células foi inicialmente proposta por Chang em 1964, centrando-se na ideia de isolar imunologicamente as células transplantadas. Chang desenvolveu as primeiras microcápsulas utilizando a técnica de encapsular soluções aquosas de proteínas, envolvendo-as com uma membrana polimérica semipermeável (Chang, 1964).

Desde então diversas pesquisas sobre as aplicações clínicas das células encapsuladas têm sido conduzidas a fim de explorar as aplicações clínicas dessas células, buscando estratégias de tratamento para uma variedade de patologias, incluindo câncer, como câncer de mama (Mandal, *et al.* 2019), doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (Zhang, *et al.* 2022) e diabetes *mellitus* (Neumann, *et al.* 2023) por proporcionar maior tempo de retenção no tecido-alvo, melhorando sua eficácia terapêutica (Galvéz-Martín, *et al.* 2017).

O principal objetivo do encapsulamento celular é permitir a implantação das células no organismo do receptor sem a necessidade de medicamentos imunossupressores (Wanga, *et al.*, 2008). Normalmente, esses medicamentos são utilizados para evitar que o sistema imunológico rejeite as células transplantadas, já que elas ultrapassam as barreiras naturais de defesa do organismo. No entanto, sua ação sistêmica compromete a homeostase imunológica e pode gerar efeitos indesejáveis, como maior susceptibilidade a infecções oportunistas, além de potencialmente prejudicar as próprias células encapsuladas (Joles, 2002).

A encapsulação envolve o uso de diferentes tipos de biomateriais, comumente usados por sua biocompatibilidade, capacidade de proteção das ilhotas pancreáticas e fácil fabricação. Diversos biomateriais são estudados para esse objetivo, alguns exemplos são o alginato de sódio, agarose, hidrogéis de polietilenoglicol, entre outros (Kabakchieva *et al.*, 2023).

Uma revisão de literatura atualizada se faz relevante diante do avanço de abordagens terapêuticas baseadas em terapia celular para o tratamento do diabetes *mellitus*, com destaque para o encapsulamento de células. Essa estratégia tem demonstrado potencial promissor na restauração da função pancreática e no controle glicêmico sustentado, oferecendo uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo apresentar os principais avanços e perspectivas do uso de células encapsuladas como alternativa terapêutica para o diabetes, por meio de uma análise crítica da literatura científica recente.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão descritiva da literatura recente sobre sistemas de encapsulamento celular aplicados ao tratamento do diabetes tipo 1.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar e descrever as principais técnicas e biomateriais utilizados no encapsulamento de células produtoras de insulina na literatura recente;
- Avaliar as abordagens estratégicas voltadas à mitigação da Resposta a Corpo Estranho (RCE) ou fibrose;
- Discutir as inovações e desafios relacionados ao aumento da sobrevivência celular e à promoção da vascularização no sítio de implante;
- Analisar a eficácia e as limitações dos sistemas de encapsulamento no imunisolamento das células transplantadas;
- Sistematizar os resultados mais relevantes, indicando as tendências futuras para o desenvolvimento de sistemas de encapsulamento de células para o tratamento do diabetes.

3 METODOLOGIA

Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão descritiva da literatura, de pesquisas originais, analisando as publicações científicas relacionadas ao uso de células encapsuladas para o tratamento de diabetes, como alternativa de tratamento da doença, visando a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Para a elaboração desta revisão, foram realizadas buscas nas bases de dados Scopus, Web of Science e PubMed devido a ampla cobertura em literatura na área farmacêutica. Complementarmente, foram consultados documentos oficiais nos sites da Organização Mundial da Saúde (OMS), da Federação Internacional de Diabetes (IDF) e da Associação Americana de Diabetes (ADA) para obtenção de dados epidemiológicos atualizados. A seleção dos estudos considerou a relevância para o tema proposto, o recorte temporal estabelecido e a disponibilidade dos textos na íntegra.

A seleção dos artigos foi realizada a partir de palavras-chave específicas, e, para complementar as estratégias de busca, utilizou-se o DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde), com o objetivo de identificar termos padronizados e sinônimos pertinentes, ampliando assim a recuperação de estudos relevantes nas bases de dados consultadas. As combinações de termos utilizadas na estratégia de busca foram sistematizadas no Quadro 1, que apresenta os termos centrais, os operadores booleanos aplicados e os descritores associados.

Quadro 1 - Palavras-chave utilizadas na estratégia de busca

Termo central a ser combinado isoladamente com cada descritor	Operador Booleano	Descritor combinado	Operador Booleano	Segundo descritor combinado	Nº
IPS	AND	Diabetes		-	1
	AND	Encapsulation	AND	Beta Cells	2
	AND		AND	Diabetes	3
Beta Cells	AND			-	4
Beta Pancreatic	AND			-	5
Islet Cells	AND			-	6

Fonte: Autor

Por fim, a pesquisa foi realizada na busca avançada das bases de dados Web of Science, Pubmed e Scopus incluindo a menção das palavras-chaves e descritores tanto no título quanto no resumo dos artigos. As combinações utilizadas foram as seguintes:

1. "Beta cell" AND "Encapsulation"

"B Cell, Pancreatic" OR "B Cells, Pancreatic" OR "beta Cell, Pancreatic" OR "beta Cells, Pancreatic" OR "Cell, Insulin-Secreting" OR "Cells, Insulin-Secreting" OR "Insulin Secreting Cells" OR "Insulin-Secreting Cell" OR "Pancreatic B Cell" OR "Pancreatic B Cells" OR "Pancreatic beta Cell" OR "Pancreatic beta Cells" AND "Cell Encapsulations" OR "Cell Microencapsulation" OR "Cell Microencapsulations" OR "Cellular Encapsulation" OR "Cellular Encapsulations" OR "Encapsulation, Cell" OR "Encapsulation, Cellular" OR "Encapsulations, Cell" OR "Encapsulations, Cellular" OR "Microencapsulation, Cell" OR "Microencapsulations, Cell"

2. "Induced pluripotent stem cells" AND "Diabetes"

"Autoimmune Diabetes" OR "Brittle Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Brittle" OR "Diabetes Mellitus, Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile Onset" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Prone" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone" OR "Diabetes Mellitus, Sudden Onset" OR "Diabetes Mellitus, Sudden-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Type I" OR "Diabetes, Autoimmune" OR "Diabetes, Juvenile-Onset" OR "Diabetes, Type 1" OR "IDDM" OR "Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Juvenile Onset Diabetes" OR "Juvenile-Onset Diabetes" OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" OR "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" OR "Type 1 Diabetes" OR "Type 1 Diabetes Mellitus" AND "Cell, Fibroblast-Derived IPS" OR "Cell, IPS" OR "Cells, Fibroblast-Derived IPS" OR "Cells, IPS" OR "Fibroblast Derived IPS Cells" OR "Fibroblast Derived Induced Pluripotent Stem Cells" OR "Fibroblast-Derived IPS Cell" OR "Fibroblast-Derived IPS Cells" OR "Fibroblast-Derived Induced Pluripotent Stem Cells" OR "Human Induced Pluripotent Stem Cell" OR "Human Induced Pluripotent Stem Cells" OR "IPS"

Cell" OR "IPS Cell, Fibroblast-Derived" OR "IPS Cells" OR "IPS Cells, Fibroblast-Derived" OR "Induced Pluripotent Stem Cell" OR hiPSC"

3. "Induced pluripotent stem cells" AND "Encapsulation" AND "Beta cell"

"B Cell, Pancreatic" OR "B Cells, Pancreatic" OR "beta Cell, Pancreatic" OR "beta Cells, Pancreatic" OR "Cell, Insulin-Secreting" OR "Cells, Insulin-Secreting" OR "Insulin Secreting Cells" OR "Insulin-Secreting Cell" OR "Pancreatic B Cell" OR "Pancreatic B Cells" OR "Pancreatic beta Cell" OR "Pancreatic beta Cells" AND "Cell Encapsulations" OR "Cell Microencapsulation" OR "Cell Microencapsulations" OR "Cellular Encapsulation" OR "Cellular Encapsulations" OR "Encapsulation, Cell" OR "Encapsulation, Cellular" OR "Encapsulations, Cell" OR "Encapsulations, Cellular" OR "Microencapsulation, Cell" OR "Microencapsulations, Cell" AND "Cell, Fibroblast-Derived IPS" OR "Cell, IPS" OR "Cells, Fibroblast-Derived IPS" OR "Cells, IPS" OR "Fibroblast Derived IPS Cells" OR "Fibroblast Derived Induced Pluripotent Stem Cells" OR "Fibroblast-Derived IPS Cell" OR "Fibroblast-Derived IPS Cells" OR "Fibroblast-Derived Induced Pluripotent Stem Cells" OR "Human Induced Pluripotent Stem Cell" OR "Human Induced Pluripotent Stem Cells" OR "IPS Cell" OR "IPS Cell, Fibroblast-Derived" OR "IPS Cells" OR "IPS Cells, Fibroblast-Derived" OR "Induced Pluripotent Stem Cell" OR hiPSC"

4. "Induced pluripotent stem cells" AND "Encapsulation" AND "Diabetes

"Cell Encapsulations" OR "Cell Microencapsulation" OR "Cell Microencapsulations" OR "Cellular Encapsulation" OR "Cellular Encapsulations" OR "Encapsulation, Cell" OR "Encapsulation, Cellular" OR "Encapsulations, Cell" OR "Encapsulations, Cellular" OR "Microencapsulation, Cell" OR "Microencapsulations, Cell" AND "Cell, Fibroblast-Derived IPS" OR "Cell, IPS" OR "Cells, Fibroblast-Derived IPS" OR "Cells, IPS" OR "Fibroblast Derived IPS Cells" OR "Fibroblast Derived Induced Pluripotent Stem Cells" OR "Fibroblast-Derived IPS Cell" OR "Fibroblast-Derived IPS Cells" OR "Fibroblast-Derived Induced Pluripotent Stem Cells" OR "Human Induced Pluripotent Stem Cell" OR "Human Induced Pluripotent Stem Cells" OR "IPS Cell" OR "IPS Cell, Fibroblast-Derived" OR "IPS Cells" OR "IPS Cells, Fibroblast-Derived" OR "Induced Pluripotent Stem Cell" OR hiPSC" AND "Autoimmune Diabetes" OR "Brittle Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus, Brittle" OR "Diabetes Mellitus, Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus,

Insulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile Onset" OR "Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis Prone" OR "Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone" OR "Diabetes Mellitus, Sudden Onset" OR "Diabetes Mellitus, Sudden-Onset" OR "Diabetes Mellitus, Type I" OR "Diabetes, Autoimmune" OR "Diabetes, Juvenile-Onset" OR "Diabetes, Type 1" OR "IDDM" OR "Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1" OR "Juvenile Onset Diabetes" OR "Juvenile-Onset Diabetes" OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" OR "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" OR "Type 1 Diabetes" OR "Type 1 Diabetes Mellitus"

5. "Beta Pancreatic" AND "Encapsulation"

"Insulin-Secreting Cells" OR "B Cell, Pancreatic" OR "Pancreatic B Cell" OR "Pancreatic B Cells" OR "B Cells, Pancreatic" OR "beta Cell, Pancreatic" OR "Pancreatic beta Cell" OR "Pancreatic beta Cells" OR "beta Cells, Pancreatic" OR "Pancreatic Cell" OR "Cell, Insulin-Secreting" OR "Cells, Insulin-Secreting" OR "Insulin Secreting Cells" OR "Insulin-Secreting Cell" AND "Microencapsulation" OR "Cell Encapsulations" OR "Cell Encapsulation" OR "Cell Microencapsulation" OR "Cell Microencapsulations" OR "Cellular Encapsulation" OR "Cellular Encapsulations" OR "Encapsulation, Cell" OR "Encapsulation, Cellular" OR "Encapsulations, Cell" OR "Encapsulations, Cellular" OR "Microencapsulation, Cell" OR "Microencapsulations, Cell"

6. "Islet Cells" AND "Encapsulation"

"Islets of Langerhans" OR "Cell, Islet" OR "Cells, Islet" OR "Endocrine Pancreas" OR "Islands of Langerhans" OR "Islet Cell" OR "Islet Cells" OR "Islet, Pancreatic" OR "Islets, Pancreatic" OR "Langerhans Islands" OR "Langerhans Islets" OR "Nesidioblast" OR "Nesidioblasts" OR "Pancreas, Endocrine" OR "Pancreatic Islet" OR "Pancreatic Islets" AND "Microencapsulation" OR "Cell Encapsulations" OR "Cell Encapsulation" OR "Cell Microencapsulation" OR "Cell Microencapsulations" OR "Cellular Encapsulation" OR "Cellular Encapsulations" OR "Encapsulation, Cell" OR "Encapsulation, Cellular" OR "Encapsulations, Cell" OR "Encapsulations, Cellular" OR "Microencapsulation, Cell" OR "Microencapsulations, Cell"

Após a busca inicial nas bases de dados, foi obtido um total de 1.158 resultados, foi realizada uma triagem para leitura do título e do resumo com o objetivo de criar critérios de exclusão, retirando resultados que não atendessem ao objetivo principal do tema proposto, como o foco em diferenciação de linhagem celular, encapsulamento de células não produtoras de insulina e foco em diferentes tipos de materiais para encapsulação, mas não de células produtoras de insulina e encapsulamento de fármacos.

Após essa etapa, para aprimorar os resultados foi realizada a busca de artigos de pesquisa originais, retirando artigos de revisão, relatos de caso e capítulos de livros. Em seguida, os resultados foram refinados para incluir apenas publicações dos últimos 10 anos (2015-2025) para leitura na íntegra. Posteriormente, alguns estudos foram descartados devido a indisponibilidade de acesso ao texto completo. Ao final foram considerados 56 artigos elegíveis para realização deste presente trabalho (Quadro 2).

Quadro 2 - Etapas do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão

Etapa	Descrição	Número de Artigos
Identificação	Artigos levantados nas bases de dados (PubMed, Web of Science e Scopus)	1.158
Triagem	Artigos excluídos após leitura de títulos e resumos (fora do tema proposto)	717
	Artigos excluídos após leitura do título e resumos (revisões, relatos de caso, resumos e capítulos de livros)	333
	Artigos elegíveis (pesquisas originais)	108
	Artigos excluídos por data de publicação superior a 10 anos	44
	Artigos restantes para leitura completa	64
	Artigos excluídos por indisponibilidade de acesso ao texto completo	8
Inclusão	Artigos incluídos na revisão	56

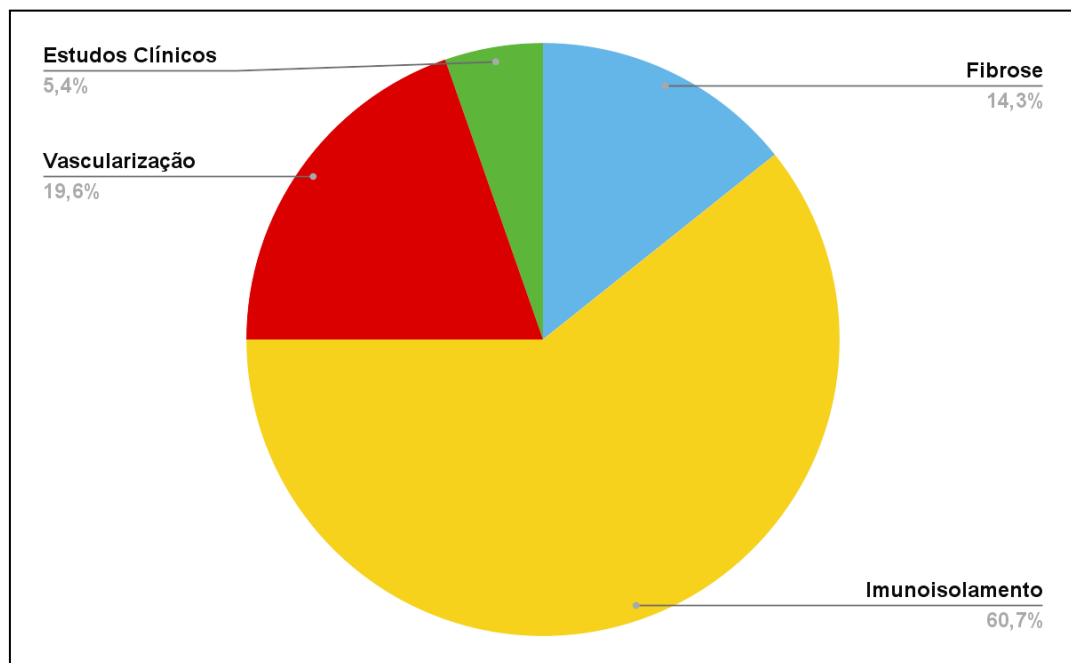
Fonte: Autor

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para orientar a organização dos resultados desta revisão e compreender a distribuição das temáticas investigadas na literatura, os estudos selecionados foram categorizados em quatro subtópicos centrais relacionados aos objetivos do encapsulamento celular: prevenção da fibrose, estimulação da vascularização e imunoisolamento e artigos de estudos clínicos. A Figura 1 apresenta a proporção de artigos enquadrados em cada categoria, permitindo visualizar a distribuição de frequência desses enfoques nos trabalhos analisados.

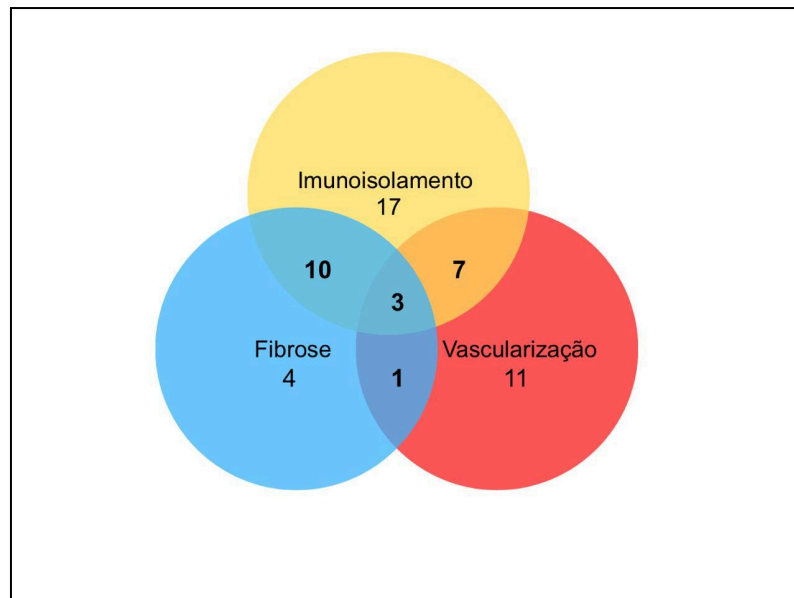
Complementarmente, considerando que alguns estudos abordam simultaneamente mais de um objetivo do encapsulamento, elaborou-se o diagrama de Venn apresentado na Figura 2. Esse diagrama evidencia as interseções entre os subtópicos, distinguindo tanto os estudos exclusivos de cada área quanto aqueles que exploram abordagens combinadas. Essa análise conjunta possibilita uma visão mais abrangente da organização temática da literatura e das convergências metodológicas identificadas ao longo do levantamento.

Figura 1 - Gráfico percentual dos subtópicos encontrados.



Fonte: Autor

Figura 2 - Diagrama de Veens dos objetivos do encapsulamento encontrados.



Fonte: Autor

4.1 Prevenção da formação de fibrose

Um dos desafios centrais associados às terapias celulares que utilizam células encapsuladas é a resposta do organismo ao material implantado, conhecida como reação a corpo estranho. Essa resposta é um mecanismo natural de defesa do hospedeiro, mas que, no contexto do encapsulamento celular, leva ao crescimento celular excessivo e a deposição fibrótica que gera formação de tecido fibroso ao redor da cápsula, comprometendo a difusão de oxigênio, nutrientes e moléculas como a insulina, e conseqüentemente, a viabilidade e funcionalidade das células encapsuladas (Zhang *et al.*, 2020; Anderson; Rodriguez; Chang, 2008).

Após a implantação de um biomaterial no organismo, inicia-se uma resposta imunológica complexa e sequencial, que constitui um mecanismo natural de defesa frente a um corpo estranho. Inicialmente, ocorre o recrutamento de células inflamatórias, especialmente macrófagos, para o local do implante. Essas células reconhecem proteínas adsorvidas na superfície do material e passam a liberar citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β), além de outras moléculas sinalizadoras que amplificam a inflamação local (Fujiwara; Kobayashi, 2005). A ação prolongada dessas citocinas estimula o recrutamento e a ativação de fibroblastos, que passam a produzir colágeno e matriz

extracelular, formando progressivamente uma cápsula fibrosa ao redor do material implantado (Song *et al.*, 2000).

Embora essa sequência inflamatória represente uma resposta fisiológica normal do organismo à presença de materiais estranhos, no contexto do encapsulamento celular essa reação se torna indesejada, pois a cápsula formada funciona como uma barreira física entre o implante e o tecido hospedeiro, comprometendo a viabilidade e o desempenho das células utilizadas no tratamento (Bochenek *et al.*, 2024).

Sendo assim, diferentes abordagens têm sido exploradas para reduzir a formação de tecido fibroso, prolongando a funcionalidade e viabilidade das células implantadas. O Quadro 3 apresenta os principais estudos encontrados na literatura que abordaram estratégias voltadas à redução da fibrose em sistemas de encapsulamento celular, destacando os biomateriais e técnicas empregados e o tipo de célula utilizado.

Quadro 3 - Artigos classificados no subtópico fibrose

Autor	Biomaterial/Técnica	Tipo de célula
An <i>et al.</i> , 2015	Matrigel/ Dispositivo nanofibras + hidrogel	Ilhotas murinas
An <i>et al.</i> , 2018	Alginato/ Dispositivo composto por fio de nylon, revestido de PMMA/DMF	Ilhotas murinas e humanas
De Mesmaeker <i>et al.</i> , 2018	Alginato	Ilhotas suínas pré-natais
Liu <i>et al.</i> , 2021	Alginato/ Dispositivo de ZPU	Ilhotas murinas
Yang <i>et al.</i> , 2021	Dispositivo formado por duas câmaras (de equilíbrio e de células) separadas por membranas semipermeáveis de PTFE com diferentes tamanhos de poro.	SC- β Cs e MIN6 β 1
Park <i>et al.</i> , 2024	Matrigel/ Dispositivo com membrana de PTFE funcionalizada com pPFMA	MIN6 β 1
Bochenek <i>et al.</i> , 2024	Alginato e revestimento de PBAA / Redimensionamento dos agrupamentos de células	SC- β
Wang <i>et al.</i> , 2024	Dispositivo com estrutura	Ilhotas murinas

	laminada alginato entre duas camadas de PES	
--	---	--

Fonte: Autor

MIN6β1: Linhagem de células β de camundongos; **PBAA:** Poli(β-aminoálcool); **PES:** Polissulfona de Poliéter; **PMMA/DMF:** Poli(metacrilato de metila)/N, N -dimetilformamida; **pPFMA:** Poli(metacrilato de pentafluorofenila); **PTFE:** Politetrafluoretileno; **SC-β :** Células β derivadas de células tronco humanas; **SC-βCs:** Células β derivadas de células-tronco pluripotentes humanas; **ZPU:** Poliuretano Zwitteriônico.

Nesse contexto, os estudos apresentados abordaram diferentes estratégias utilizadas com o objetivo de reduzir a reação a corpo estranho e consequentemente eliminar ou minimizar a problemática trazida pela formação de tecido fibroso nos transplantes. Essas abordagens concentram-se, principalmente, no desenvolvimento de dispositivos de macroencapsulação, associadas a técnicas que envolvem a modificação química da superfície dos materiais por meio de membranas e revestimentos, bem como na exploração de diferentes estruturas físicas e arquiteturas dos dispositivos, além da variação na composição e combinação de biomateriais e modelos celulares.

Os dispositivos de macroencapsulação têm se destacado como uma abordagem promissora no contexto do transplante de ilhotas pancreáticas para o tratamento do Diabetes tipo 1. Em comparação com os dispositivos de microencapsulação, esses sistemas apresentam escala ampliada, capaz de abrigar um número superior de células ou ilhotas. Essa configuração permite um maior controle sobre os parâmetros da membrana, como espessura e porosidade. Além disso, os macrodispositivos possibilitam o rastreamento *in vivo* das células e permitem a fácil remoção do transplante em casos de falha funcional ou resposta inflamatória (Desai; Shea, 2016; Liu *et al.*, 2022).

Apesar de se mostrar uma abordagem promissora e apresentar maiores vantagens em relação à microencapsulação, o transplante isolado dos dispositivos de macroencapsulação apresenta algumas limitações, que tornam indispensável sua combinação com outras estratégias capazes de assegurar o desempenho funcional e minimizar a formação de tecido fibroso. Dentre as estratégias exploradas nos estudos analisados, é possível citar a modificação química das superfícies dos biomateriais através da utilização de revestimentos e membranas funcionalizadas. Sob essa perspectiva, Park *et al.* (2024) se destaca ao utilizar uma membrana de PTFE funcionalizada com pPFMA em um macrodispositivo. O pPFMA é um polímero que permite a imobilização de proteínas ou peptídeos anti-inflamatórios, se mostrando eficaz na inibição da formação da cápsula fibrosa e na manutenção da funcionalidade das células em testes *in vivo*.

Além das modificações químicas, a estrutura física e a arquitetura dos dispositivos configuram uma estratégia amplamente explorada para o controle da resposta tecidual. Nos estudos analisados, foram identificadas abordagens que empregam estruturas laminadas e multicamadas (Wang *et al.*, 2024), câmaras separadas por membranas semipermeáveis e variações no tamanho e na porosidade dos poros (Yang *et al.*, 2021). Tais configurações se mostraram eficientes em promover um modelo mais biocompatível em comparação ao material isolado, reduzindo o contato direto do sistema imune do hospedeiro com o implante e, conseqüentemente, a formação de tecido fibroso.

Outra estratégia frequentemente relatada nos estudos analisados envolveu a modificação de fatores intrínsecos às células encapsuladas e à composição do biomaterial. O estudo realizado por Bochenek *et al.* (2024) mostrou que o redimensionamento dos agregados de células SC- β para cerca de 150 μm , associado a um revestimento antifibrótico (A10), reduziu significativamente a formação de fibrose e melhorou o transporte de nutrientes, permitindo controle glicêmico sustentado por seis meses. Adicionalmente, De Mesmaeker *et al.* (2018) demonstraram que a origem celular influencia diretamente a resposta tecidual, sendo as ilhotas suínas pré-natais mais bem toleradas e associadas a menor resposta inflamatória quando comparadas às humanas adultas. Esses resultados reforçam que a interação entre célula, biomaterial e organismo do hospedeiro é determinante para o sucesso do encapsulamento e alcance do objetivo de minimizar a formação de fibrose.

Em síntese, foi possível observar que, entre as abordagens voltadas à eliminação ou minimização da formação de tecido fibroso, destaca-se o desenvolvimento de sistemas de encapsulamento baseados em macrodispositivos, associados a estratégias que integram aspectos químicos, físicos e biológicos. A aplicação conjunta dessas abordagens tem proporcionado avanços significativos na terapia celular voltada ao tratamento do diabetes.

4.2 Abordagens para otimizar a vascularização

O estabelecimento de uma revascularização adequada é um dos principais fatores determinantes para o sucesso dos transplantes de células e ilhotas pancreáticas (Cayabyab; Nih; Yoshihara, 2021). A ausência ou atraso nesse processo reduz significativamente a disponibilidade de oxigênio no local do enxerto, instaurando um estado de hipóxia. Essa condição exerce influência direta sobre a viabilidade e o desempenho funcional das células transplantadas, além de comprometer a eficácia de dispositivos projetados para o imunisolamento (Dionne; Colton; Lyarmush, 1993).

A presença de vasos sanguíneos funcionais tem como função essencial o fornecimento de oxigênio e nutrientes em quantidades suficientes para atender às necessidades metabólicas das células transplantadas (Jansson; Carlsson, 2002). A deficiência nesse processo resulta em perda celular significativa após o transplante, levando à falha funcional do enxerto (Ajima *et al.*, 2022).

Além disso, a deficiência na perfusão também restringe a densidade de células no sistema de encapsulamento, uma vez que o aumento da concentração celular intensifica a demanda por oxigênio devido ao gradiente mais acentuado existente entre as camadas celulares (Pedraza *et al.*, 2012). Assim, no contexto do encapsulamento celular, torna-se fundamental alcançar um equilíbrio entre o isolamento imunológico das células encapsuladas e a adequada vascularização do implante.

Nesse sentido, diversos estudos têm buscado desenvolver estratégias que favoreçam a formação de um microambiente mais adequado para a viabilidade, maturação e função das células transplantadas. O Quadro 4 reúne os principais trabalhos levantados que abordam estratégias voltadas ao aprimoramento da sobrevivência celular, especialmente em contextos nos quais a vascularização é limitada. Nessa tabela, são apresentados os autores, biomateriais e/ou métodos de encapsulamento utilizados, além dos tipos celulares empregados.

Quadro 4 - Artigos classificados no subtópico Vascularização

Autor	Biomaterial/ Técnica	Tipo de célula
Mooranian <i>et al.</i> , 2016b	SA e PLO	NIT-1
Acarregui <i>et al.</i> , 2018	APA	1.1B4HP
Haller <i>et al.</i> , 2019.	Microencapsulação planar	Células endodérmicas pancreáticas
Robert <i>et al.</i> , 2019.	Malha de Poliéster, Politetrafluoretileno e Polipropileno	PDX1+/NKX6.1+
Kuncorojakti <i>et al.</i> , 2020	ALGPA	hDPSCs
Leroux <i>et al.</i> , 2020	Alginato	INS-1E
Okçu <i>et al.</i> , 2023	Alginato	hMSC
Toftdal <i>et al.</i> , 2024	Alginato, GelMA e PLCL	Células endoteliais humanas e INS-1E
Zhu <i>et al.</i> , 2024	Hidrogel Biomimético de GelMA e AlgeMa	hiPSCs
Chen <i>et al.</i> , 2025	Hidrogel de GelMA e MVF	IPSCs
Pham <i>et al.</i> , 2025	Silico permeável e membrana de hidrogel com alginato/ Sistema de macroencapsulação eletrônico	INS-1 e ilhotas humanas e alogênicas

Fonte: Autor

1.1B4HP: Células pancreáticas humanas; **AlgeMa:** Alginato Metacrilato; **hDPSCs:** Células-tronco da polpa dentária humana; **hiPSCs:** Células β derivadas de células-tronco humanas; **hMSC:** Células-tronco Mesenquimais Humanas; **iPSCs:** Células-tronco pluripotentes induzidas; **MVF:** Fragmentos microvasculares; **ALGPA:** Alginato e Pluronic F127; **APA:** Alginato-poli -l- lisina-alginato; **GelMA:** Gelatina metacrilato; **INS-1E:** Linhagem de células de insulinooma de rato; **NIT-1** : Células β pancreática clonadas de camundongo; **PDX1+/NKX6.1+** : Células precursoras de pâncreas que se diferenciam em célula β funcionais; **PLCL:** Polilactídeo-co-caprolactona; **SA:** Alginato de sódio; **PLO:** Poli-L-Ornitina.

Considerando a necessidade de aprimorar a sobrevivência celular em ambientes limitados, os estudos apresentados no Quadro 4 evidenciam que as pesquisas se concentram, principalmente, na engenharia de biomateriais com o objetivo de estimular a angiogênese e mimetizar condições fisiológicas. Os estudos analisados demonstram uma busca progressiva

por sistemas de encapsulamento que superem o desafio da hipóxia e favoreçam a maturação funcional das células transplantadas. Neste contexto, as abordagens adotadas incluem desde a otimização da composição do biomaterial até estratégias de fornecimento ativo de oxigênio, visando mimetizar o microambiente fisiológico necessário para a sobrevivência e funcionalidade das células.

Entre as estratégias utilizadas é possível destacar o estudo de Toftdal *et al.* (2024), que desenvolveu um dispositivo de encapsulamento composto por um hidrogel de alginato reforçado mecanicamente com nanofibras coaxiais (PLCL/GelMA/alginato), associado à liberação sustentada do Fator de Crescimento Endotelial vascular (VEGF). A introdução de nanofibras conferiu maior robustez mecânica ao biomaterial, e demonstrou uma liberação sustentada de VEGF por aproximadamente duas semanas, promovendo a indução da formação de vasos.

De modo complementar, a pesquisa de Chen *et al.* (2025) utilizou a impressão 3D de microdispositivos a partir de hidrogel de GelMA para encapsular células β derivadas de iPSCs juntamente com Fragmentos Microvasculares (MVF), visando favorecer a formação de ilhotas vasculares funcionais. O grupo que combinou células β e MVF apresentou melhor desempenho *in vivo*, reduzindo a hiperglicemia dos camundongos tratados em 80% por até 100 dias sem necessidade de imunossupressores. Esses achados demonstram que a co-encapsulação de elementos vasculares constitui uma estratégia promissora para promover um microambiente vascularizado e funcional, favorecendo a sobrevivência das células transplantadas.

Ademais, com o intuito de mimetizar o microambiente fisiológico, Zhu *et al.* (2024) investigaram a utilização de um hidrogel híbrido biomimético (GelMa e AlgMA) com rigidez ajustada, com o objetivo de mimetizar a rigidez do pâncreas. Nesse sentido, Okçu *et al.* (2023) explorou o uso de Matriz Extracelular Descelularizada (DECM) derivada de Células-tronco Mesenquimais do Tecido Adiposo (AT-MSCs) com ilhotas pancreáticas encapsuladas em alginato. Ambos os estudos apresentaram resultados positivos no que diz respeito à viabilidade, sobrevivência e funcionalidade das células, reforçando a importância do controle do microambiente.

Além das estratégias que envolvem a otimização do biomaterial, seja com o objetivo de estimular a angiogênese ou de mimetizar a rigidez e a composição bioquímica do pâncreas, também podem ser citadas abordagens que buscam mitigar diretamente o problema da hipóxia. Pham *et al.* (2025) desenvolveram um sistema capaz de fornecer oxigênio de forma contínua por meio de um gerador eletroquímico implantável. O sistema BEAM

(BioElectronics Assited Microencapsulation) demonstrou manter a viabilidade e funcionalidade das células e ilhotas encapsuladas em alta densidade por longos períodos *in vitro*. Complementarmente, foi capaz de induzir normoglicemia em ratos diabéticos em até 3 dias após o implante *in vivo*.

Em linhas gerais, os estudos analisados evidenciam uma integração promissora de estratégias, envolvendo tanto a engenharia de biomateriais por meio da liberação de fatores angiogênicos ou da mimetização das propriedades do ambiente fisiológico quanto a suplementação ativa de oxigênio. Esse conjunto de estratégias busca viabilizar implantes que ofereçam não apenas imunoproteção, mas também uma atividade metabólica eficaz, garantindo funcionalidade sustentada a longo prazo.

4.3 Imunoisolamento das células encapsuladas

A terapia de transplante de células β encapsuladas representa uma abordagem promissora e eficaz no tratamento do DM1 (Patrick *et al.*, 2017). No entanto, sua aplicação clínica enfrenta obstáculos significativos, como a resposta imune adaptativa que se manifesta após o transplante. A rejeição do enxerto pelo sistema imunológico causa danos consideráveis ao tecido transplantado, podendo levar a quadros de hipóxia e necrose celular (O'sullivan *et al.*, 2011).

Uma alternativa para reduzir a rejeição das ilhotas transplantadas é o uso de fármacos imunossupressores na fase pós transplante do tratamento. Entretanto, essa estratégia apresenta limitações, uma vez que o uso desses medicamentos pode ser prejudicial ao paciente, aumentando risco de desenvolvimento de tumores e de exacerbação de fatores metabólicos, além da capacidade induzir insuficiência renal e hepática (Kaneko *et al.*, 2023).

Neste contexto, avanços recentes da terapia têm focado no desenvolvimento de imunoisolamento por meio de microencapsulação, com o uso de materiais biocompatíveis (Kabakchieva *et al.*, 2023). A ideia central desta técnica é encapsular as ilhotas transplantadas em uma membrana física que deve ser capaz de isolar as células do ataque e da destruição pelo sistema imunológico, eliminando, conseqüentemente, a necessidade de imunossupressores. Dessa forma, garantindo a viabilidade e funcionalidade das células a longo prazo (Cuscino *et al.*, 2025).

Com o propósito de imunoisolamento, a seleção do biomaterial é uma questão essencial para garantir uma barreira imunoprotetora que assegure a sobrevivência celular a longo prazo, eliminando a necessidade de fármacos imunossupressores. Por isso, os

biomateriais estudados devem ser escolhidos com base em características como biocompatibilidade e permeabilidade seletiva, visto que esta propriedade possibilita a difusão de nutrientes e oxigênio e, simultaneamente, atua na proteção efetiva contra as células imunes do hospedeiro (Kabakchieva *et al.*, 2023).

Neste sentido, o imunisolamento depende da eficácia da barreira criada e da longevidade das células transplantadas. Para otimizar essa eficácia, várias modificações têm sido sugeridas com o objetivo de aumentar a funcionalidade e a viabilidade dessas células. O Quadro 5 apresenta os principais resultados de estudos publicados na literatura, destacando o material ou técnica usados no encapsulamento celular e o tipo de célula empregada.

Quadro 5 - Artigos classificados no subtópico Imunisolamento

Autor	Biomaterial/Técnica	Tipo de célula
Hillberg <i>et al.</i> , 2015	Alginato e MGC	Ilhotas pancreáticas neonatais suínas
Mooranian <i>et al.</i> , 2016	DCA, PLO, polialilamina, poliestireno sulfonato e WSG	NIT-1
Mooranian <i>et al.</i> , 2016a	Alginato, poli-l-ornitina, e UDCA	NIT -1
Mooranian <i>et al.</i> , 2016c	Alginato e CA/ Adição de Probucol	NIT-1
Mooranian; Negrulj; Al-salami, h, 2016	SA, PLO, poliestireno sulfonato, poliamina, WSG e UDCA	NIT-1
Vegas <i>et al.</i> , 2016	TMTD	Sc- β
Chaimov <i>et at.</i> , 2017	Alginato e PLL	AHLC e hMSC
Hwang <i>et al.</i> , 2017	PA/ nanomatriz gel	Sc- β
Mooranian <i>et al.</i> , 2017a	Alginato de sódio, PLO e UDCA	Células β de camundongos transgênicos
Mooranian <i>et al.</i> , 2017b	SA, PBA, PLO, sulfonato de estireno e polialilamina	NIT-1
Song <i>et al.</i> , 2017	SNM	Ilhotas pancreáticas de camundongos
Villa <i>et al.</i> , 2017	Alginato e PEG	Ilhotas pancreáticas de

		camundongos e babuínos
Alagpulinsa <i>et al.</i> , 2019	Alginato modificado pela quimiocina cxcl12	Sc- β
Bansal <i>et al.</i> , 2019	Alginato-quitosana	Células secretoras de insulina β -tc-6
Espona-noguera <i>et al.</i> , 2019	Alginato	INS-1e
Bose <i>et al.</i> , 2020	PCTE e THPT	Células humanas hek293t e Ilhotas pancreáticas de ratos
Gattás-asfura <i>et al.</i> , 2020	PAMAM, Alg-HyPEG-N ₃ e SIL	Ilhotas pancreáticas isoladas de ratos lewis
Stephens <i>et al.</i> , 2020	Colágeno oligomérico	Ilhotas pancreáticas de ratos lewis
Stock <i>et al.</i> , 2020	Hidrogel de PEG-MAL	Sc- β
Wang <i>et al.</i> , 2020	Alginato e ECM	MIN6 β 1
Chen <i>et al.</i> , 2021	NPG	MIN6 β 1
Wang <i>et al.</i> , 2021	pEMC e Alginato	hiPSCs
Seyyed <i>et al.</i> , 2022	Hidrogel de colágeno e Camada externa de PCL	Células β da linhagem cri-d2
Ajima <i>et al.</i> , 2023	CCAG	Ilhotas pancreáticas suínas
Kaneko <i>et al.</i> , 2023	EVOH	MIN6 β 1
Montanucci <i>et al.</i> , 2023	Microencapsulamento recombinâmero semelhantes à elastina	hiPSCs
Reys <i>et al.</i> , 2023	AgaFu	1.1B4HP
Sun <i>et al.</i> , 2023	GelMA e PEO	hMSCs e células β pancreáticas
Araújo-gomes <i>et al.</i> , 2024	PEG-TA	MIN6 β 1
Huan <i>et al.</i> , 2024	Alginato e HAMA	Células α (α -tc) e MIN6 β 1
Yao <i>et al.</i> , 2024	Andaime poroso termossensível de PNIPAM/GO	Células β -tc-6

Yitayew <i>et al.</i> , 2024	PC-QCH e TZ-AL	MIN6 β 1
Cuscino <i>et al.</i> , 2025	Membrana de polietersulfona	INS-1
Zushi <i>et al.</i> , 2025	ML-PCNS	INS-1

Fonte: Autor

1.1B4HP: Células pancreáticas humanas; **AgaFu:** Fucoidana e ágarose; **AHLC:** Células hepáticas Adultas Humanas; **Alg-HyPEG-N3:** Alginato-PEG-azida; **CA:** Ácido cólico; **CCAG:** Alginato quimicamente reticulado Células humanas; **HEK293T:** Células geneticamente modificadas para secretar eritropoietina; **DCA:** Ácido deoxicólico; **ECM:** Matriz extracelular; **EVOH:** Álcool etilenovinílico; **GelMA:** Gelatina metacrilato; **HAMA:** Ácido hialurônico metacrilado; **hiPSCs:** Células β derivadas de células-tronco humanas; **hMSC:** Células-tronco Mesenquimais Humanas; **INS-1:** Linhagem de células de insulinooma de rato; **MGC:** Quitosana Glicol Metacrilato; **MIN6 β 1:** Linhagem de células β de camundongos; **ML-PCNS:** Policarbonato poroso; **MSCs:** Células-tronco mesenquimais; **NPG:** Membranas de ouro nanoporosas; **PA:** Peptídeo anfifílico; **PAMAM:** Dendrímero de poliamidoamina; **PBA:** Ácido biliar primário; **PC-QCH:** Quitosana quaternizada com fosfocolina; **PCL:** Poli(ϵ -caprolactona); **PCTE:** Membrana polimérica porosa de policarbonato; **PEG:** Polietilenoglicol; **PEG-MAL:** Polietilenoglicol maleimida; **PEG-TA:** Polietileno glico-tiramina; **pEMC:** Matriz extracelular pancreática; **PEO:** Polietileno-óxido; **PLL:** Poli-L-Lisina; **PLO:** Poli-L-ornitina; **PNIPAM/GO:** Poli(n-isopropilacrilamida)/óxido de grafeno; **SC- β :** Células β derivadas de células tronco humanas; **SIL:** Trietoxissilano; **SNM:** Membrana de nanoporo de silício; **THPT:** Tetra-hidropirano fenil triazol; **TMTD:** Alginato modificado; **TZ-AL:** Alginato modificado com triazol tetraidropirano-fenil; **UDCA:** Ácido ursodesoxicólico; **WSG:** Gel solúvel em água.

Um biomaterial amplamente utilizado entre os estudos analisados nas formulações de encapsulamento foi o Alginato, sendo identificado em 17 artigos. O alginato é um polissacarídeo aniônico, que possui propriedades de gelificação e biocompatibilidade, que o tornam atrativo para a microencapsulação (O'Sullivan *et al.*, 2011). Devido à sua eficácia, nos estudos de Bansal *et al.* (2019), Mooranian *et al.* (2017a), Gattás-Asfura *et al.* (2020), Mooranian *et al.* (2017b), Ajima *et al.* (2023), Alagpulinsa *et al.* (2019), Vegas *et al.* (2016), Mooranian, A.; Negrulj, R.; Al-salami, H, (2016), Wang *et al.* (2020), Villa *et al.* (2017), Hillberg *et al.* (2015), Mooranian *et al.* (2016a), Mooranian *et al.* (2016c), Yitayew *et al.* (2024), Huan *et al.* (2024), Chaimov *et al.* (2017) foram adicionados outros materiais às formulações com alginato, buscando melhorar propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, biocompatibilidade e isolamento imunológico. Esses estudos apresentaram desempenhos satisfatórios no controle glicêmico em camundongos.

Um aspecto relevante na pesquisa de biomateriais é a busca por aditivos que possam complementar a formulação de alginato. Neste contexto, o UDCA (Ácido Ursodeoxicólico) foi analisado em microcápsulas de alginato para o encapsulamento de células β pancreáticas em dois estudos distintos do grupo de Mooranian e colaboradores. Em um ensaio *in vitro*, a incorporação do UDCA a uma formulação complexa de alginato combinada com polieletrólitos resultou em significativas melhorias na estabilidade, biocompatibilidade e, crucialmente, na funcionalidade das células β microencapsuladas, garantindo uma maior secreção de insulina (Mooranian, A.; Negrulj, R.; Al-salami, H, 2016).

Posteriormente, em uma outra abordagem, a adição do UDCA foi testada com êxito no encapsulamento de células β primárias, que se caracterizam por serem mais sensíveis ao estresse do processo (Mooranian *et al.*, 2017). Os resultados centrais desses trabalhos indicam que o UDCA atua como um agente protetor e funcional, otimizando o desempenho das ilhotas transplantadas, ao produzir microcápsulas mais estáveis e uniformes. No entanto, no estudo de 2017, o perfil inflamatório não foi suficientemente atenuado, conforme observado, o que sugere uma limitação na eficiência do UDCA como agente imunoprotetor único e indica a necessidade de formulações de encapsulamento aprimoradas para um isolamento imunológico mais robusto.

Não obstante a predominância dos estudos em combinar múltiplos biomateriais em sua formulação, apenas a pesquisa de Espona-Noguera *et al.* (2019) utilizou unicamente o alginato na formulação, seu estudo demonstrou o desenvolvimento de um dispositivo de macroencapsulação à base de poliamida produzido por sinterização a laser, com o objetivo de criar uma superfície funcional e biocompatível capaz de estabilizar um hidrogel de alginato interno. Células β de rato (INS1E) foram encapsuladas em hidrogéis de alginato. Em contraste, os dispositivos hidrofóbicos, especialmente aqueles com menor porosidade, garantiram a biossegurança e resultaram em melhor viabilidade e secreção de insulina das células INS1E..

Seguindo a análise, a dimensão da porosidade é um parâmetro estrutural crítico a ser considerado em qualquer sistema de encapsulamento. Essa característica é vital, pois influencia diretamente as propriedades antifibróticas do dispositivo e o sucesso do imunoisolamento celular. A relevância desse ajuste é confirmada em estudos específicos, como o de Cuscino *et al.* (2025) que desenvolveu um dispositivo de microencapsulação com uma membrana de polietersulfona semipermeável em espiral (PES) para o encapsulamento. A engenharia desse dispositivo foi crucial, com a membrana integrada a um andaime externo rígido, fabricado por impressão 3D, com uma porosidade padronizada de $0,5\mu\text{m}$. Essa

dimensão de poros estabelecida permitiu a passagem de proteínas essenciais, como insulina, enquanto bloqueia efetivamente o acesso de células imunes. Os resultados *in vitro* validaram a eficácia dessa porosidade. Tais resultados comprovam a alta biocompatibilidade do sistema e, principalmente, a ausência de restrições na difusão de glicose, insulina e nutrientes essenciais através da membrana de 0,5 μ m.

Diante do exposto, outro estudo, conduzido por Chen *et al.* (2021) buscou otimizar as barreiras imunoprotetoras, avaliando a aplicação de membranas de Ouro Nanoporosas (NPG). As membranas NPG, produzidas por *desaloying* eletroquímico, apresentaram uma porosidade média de 37% e um diâmetro médio de poros de aproximadamente 0,8 μ m. Essa dimensão de poros demonstrou ser altamente adequada para a troca eficiente de nutrientes e, simultaneamente, para a exclusão de células imunes. As células β encapsuladas nessas membranas mantiveram alta viabilidade e mostraram proliferação após 4 dias de cultivo, validando a difusão adequada de oxigênio e nutrientes. Em suma, a membrana NPG provou ser biocompatível, mecanicamente estável e funcionalmente eficiente, confirmando que o controle preciso da porosidade é um caminho promissor para o imunoisolamento.

Dando continuidade à busca por materiais que sustentem o imunoisolamento, destaca-se o desafio de aplicá-los a células β derivadas de hiPSCs, atualmente uma fonte promissora para uso clínico. O estudo de Montanucci *et al.* (2023) buscou avaliar a eficácia de um novo sistema de nano-revestimento baseado em Recombinâmeros Semelhantes à Elastina (ELRs), aplicado a esferóides β -like derivadas de hiPSCs. A prova de conceito de imunoproteção foi alcançada com sucesso em modelo xenogênico imunocompetente, os esferóides revestidos com ELR foram recuperados com integridade e sem sinais de inflamação peritoneal por até 42 dias.

Aprofundando a discussão sobre a influência dos parâmetros de porosidade no desempenho de sistemas de encapsulamento, o estudo de Bose *et al.* (2020) dedicou-se ao desenvolvimento de um dispositivo macroencapsulador biocompatível e removível para terapias celulares em longo prazo. O projeto incluiu um reservatório de silicone associado a uma membrana porosa de Policarbonato (PCTE), cuja porosidade foi testada em diferentes faixas, de 0,4 a 3 μ m. Os resultados deste trabalho definiram um limite crítico de porosidade para impedir a passagem de células imunes e garantir imunoisolamento. Observou-se que membranas com poros de 1 μ m permitiram a migração de macrófagos do hospedeiro para o interior do dispositivo, enquanto, poros com diâmetro inferior a 0,8 μ m foram capazes de impedir essa infiltração. O dispositivo conseguiu suportar ilhotas pancreáticas xenogênicas,

restaurando a normoglicemia em camundongos diabéticos por mais de 75 dias, validando a eficácia da barreira com poros menores para o imunisolamento.

Garantir a durabilidade e a funcionalidade prolongada dos sistemas de imunisolamento é fundamental para que a terapia de substituição celular se torne uma opção de abordagem terapêutica de longo prazo e clinicamente relevante para o tratamento de DM1. Nesse contexto destaca-se o estudo de Vegas *et al.* (2016) que avaliou o desempenho de células-tronco humanas diferenciadas em SC- β encapsuladas em esferas de alginato modificado (TMTD), em um modelo murino diabético imunocompetente. Os resultados reforçam a importância do design macroencapsulador para desempenho sustentado: somente o alginato TMTD foi capaz de manter controle glicêmico duradouro, garantindo níveis estáveis de peptídeo C humano por até 174 dias, sem necessidade de imunossupressão. Além disso, as esferas TMTD apresentaram resposta inflamatória e fibrose significativamente mais fracas, o que contribuiu para a preservação da viabilidade e funcionalidade das SC- β ao longo do tempo

Ademais, um estudo obteve resultados satisfatórios a fim de maximizar a durabilidade do enxerto e avaliar o local do transplante. O estudo de Villa *et al.* (2017) buscou compreender os efeitos da composição da cápsula e do local do transplante nos resultados de ilhotas encapsuladas, sem o uso de imunossupressão. Os pesquisadores avaliaram microcápsulas de alginato puro (ALG) e formulações híbridas com polietilenoglicol (PEG) transplantando ilhotas em dois sítios distintos: a cavidade intraperitoneal (IP) e a gordura epididimal (EFP), que simula o ambiente vascularizado do omento humano. Os resultados demonstram que ambos os fatores são determinantes para a longevidade. O transplante no local vascularizado (EFP) mostrou-se superior, pois as cápsulas restabeleceram a normoglicemia mais rapidamente (em 1 dia) e mantiveram a função por mais de 100 dias. Em contrapartida, as cápsulas implantadas no sítio IP apresentaram atraso na reversão do diabetes e maior necrose celular. Tais achados sublinham que a otimização da composição do alginato deve ser coordenada com a escolha de sítios de transplante confinados e vascularizados para garantir a sobrevivência e a funcionalidade de longo prazo das ilhotas.

Adicionalmente, o estudo de Stock *et al.* (2020) avaliou a eficácia e a segurança de ilhotas derivadas de células-tronco humanas utilizando um revestimento conformal. A técnica empregou hidrogéis de polietilenoglicol maleimida (PEG-MAL) aplicados via dispositivo microfluídico para criar uma camada protetora delgada. Nos testes *in vivo*, o encapsulamento conformal demonstrou ser uma abordagem altamente eficaz, possibilitando a reversão do diabetes e a manutenção da euglicemia por mais de 80 dias. A análise histológica validou a

qualidade da proteção oferecida, revelando ausência de fibrose e mínima infiltração de macrófagos nos enxertos.

Em conclusão, conforme evidenciado na literatura analisada, a escolha do biomaterial e a otimização de parâmetros de encapsulamento, como a dimensão da porosidade e o formato do dispositivo (microencapsulação ou macroencapsulação), são determinantes para a estabilidade, viabilidade e funcionalidade do enxerto. Tais estudos fornecem evidências científicas robustas de que o transplante de células encapsuladas representa uma alternativa viável para o tratamento do DM1, ao assegurar a imunoproteção dos pacientes e garantir a produção de insulina e o controle glicêmico a longo prazo.

4.4 Estudos clínicos

Uma vez comprovada a eficácia preliminar e a segurança dos dispositivos de encapsulamento celular em modelos animais, o próximo passo é a validação de estudos clínicos em humanos. Nesse contexto, foram levantados 3 ensaios clínicos realizados em humanos para confirmar a funcionalidade e a produção de insulina de forma contínua no organismo.

Keymeulen *et al.* (2024) realizou um ensaio clínico Fase 1/2 (NCT03163511) com 10 pacientes com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia de células precursoras pancreáticas derivadas de células-tronco(PEC-01) implantadas em um dispositivo de encapsulamento perfurado (PEC-Direct) para verificar se seria possível melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 1. O PEC-Direct é um dispositivo aberto, que necessita de imunossupressão sistêmica para prevenir a rejeição, pois suas perfurações são projetadas para permitir o crescimento de capilares e, assim, otimizar a sobrevivência celular no implante subcutâneo. Os resultados provisórios demonstraram que o implante estabeleceu uma massa funcional que alcançou relevância metabólica em três dos dez pacientes. Nesses casos, o aumento do Peptídeo C plasmático estimulado pelo teste MMTT alcançou um limiar significativo ($\geq 0,10$ nmol/L), o que se correlacionou diretamente com a melhora glicêmica e mantiveram esse nível por até 12 meses. O principal ponto limitante, identificado pela análise dos dispositivos sentinela recuperados, foi a insuficiência da massa celular funcional formada. Apenas 4% da massa celular inicial se transformou em células β , e a diferenciação foi majoritariamente direcionada para células α (Glucagon), indicando que o sucesso na reversão clínica plena foi limitado pela baixa recuperação e diferenciação celular no sítio do implante.

Um ensaio clínico exploratório de Fase 1 (ChiCTR2300072200), conduzido por Wang *et al.* (2024), focou na avaliação de ilhotas derivadas de células-tronco não encapsuladas (*naked islets*). O estudo utilizou uma abordagem autóloga (CiPSC-islets, derivadas das células do próprio paciente) transplantadas sob a bainha do reto abdominal anterior. Entretanto o paciente fazia uso de medicamentos de imunossupressão sistêmica e foi mantido o seu uso durante o estudo. Os resultados de um ano demonstram um sucesso clínico notável. O paciente alcançou independência sustentada de insulina a partir do dia 75 pós-transplante, com a dose diária de insulina exógena sendo eficientemente reduzida. Os indicadores de controle glicêmico atingiram níveis saudáveis: o Tempo no Intervalo Alvo (TIR) aumentou de 43,18% na linha de base para mais de 98%, e a HbA1c diminuiu de 7,57% para 4,76%, um nível não-diabético. Além disso, o C-peptídeo sérico (indicador de produção endógena de insulina) passou de indetectável para níveis consistentes. Este estudo valida a viabilidade e a segurança da terapia celular personalizada, mas ressalta o papel da imunossupressão para replicar tais resultados na ausência de encapsulamento. Este estudo valida a viabilidade e a segurança da terapia celular personalizada, mas ressalta o papel da imunossupressão para replicação dos resultados na ausência de encapsulamento.

O estudo de Carlsson *et al.* (2018) realizou um estudo fase 1 em 4 pacientes e representou um teste direto da hipótese de imunoisolamento em humanos, ao avaliar o dispositivo bioartificial β Air, contendo uma macrocápsula com reservatório de oxigênio reabastecível, envolvendo ilhotas alogênicas, implantado em pacientes sem imunossupressão sistêmica. O implante foi considerado seguro e alcançou um marco fundamental: as ilhotas mantiveram-se viáveis por vários meses sem indução de imunização HLA, provando a capacidade da barreira em prevenir a rejeição. Entretanto, a função metabólica foi extremamente limitada. A liberação de C-peptídeo foi mínima e transitória (detectável apenas por 2 a 4 semanas), e não houve melhora consistente da HbA1c nem redução da dose de insulina exógena. As análises *ex vivo* e PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) confirmaram que as ilhotas recuperadas apresentaram necrose central e deposição de amilóide, além de cinética de difusão retardada de água e metabólitos. Este ensaio valida a segurança e a proteção imunológica do dispositivo, mas expõe a falha da engenharia em superar os desafios inerentes à difusão de oxigênio e nutrientes em sistemas de macroencapsulação.

Portanto, apesar dos avanços, a transposição para a clínica expõe desafios que demandam atenção contínua. Inicialmente, a eliminação da imunossupressão sistêmica permanece o obstáculo crucial na transição para a clínica. Enquanto o estudo de Carlson *et al.*

(2018) validou a segurança do imunisolamento sem fármacos, ele demonstrou limitações funcionais significativas no controle glicêmico. De maneira oposta, estudos de *Keymeulen et al.* (2024) e Wang *et al.* (2024) alcançaram resultados de maior sucesso metabólico e controle glicêmico sustentado, porém, ambos dependem do uso contínuo de imunossupressores. Esse contraste reforça a importância de aperfeiçoar os dispositivos de encapsulamento para que possam conciliar, de forma eficaz, proteção imunológica e desempenho metabólico.

5 CONCLUSÕES

Portanto, a terapia de encapsulamento celular demonstra ser uma abordagem promissora na literatura analisada, possuindo o potencial de mimetizar a função pancreática fisiológica. O sucesso em garantir a funcionalidade a longo prazo depende da integração de múltiplas estratégias , químicas, físicas e biológicas, que são essenciais para eliminar a fibrose, otimizar a vascularização e superar os desafios do imunisolamento. Contudo, a transição clínica expõe um desafio crucial: embora o transplante encapsulado seja viável, o sucesso funcional pleno tem sido alcançado apenas com o uso de imunossuppressores. Esse obstáculo reforça que o aprimoramento final da tecnologia deve conciliar eficazmente a proteção imunológica total com o alto desempenho metabólico. Dessa forma, os avanços contínuos em ensaios clínicos podem fornecer evidências de que o encapsulamento celular tem potencial para se consolidar como um novo tratamento principal e eficaz para a doença.

REFERÊNCIAS

- ACARREGUI, A. *et al.* Characterization of an encapsulated insulin secreting human pancreatic beta cell line in a modular microfluidic device. **Journal of Drug Targeting**, v. 26, n. 1, p. 36-44, 2018. DOI: 10.1080/1061186X.2017.1334208. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1061186X.2017.1334208>. Acesso em: 10 de outubro de 2025.
- AJIMA, K. *et al.* A porcine islet-encapsulation device that enables long-term discordant xenotransplantation in immunocompetent diabetic mice. **Cell Reports Methods**, v. 3, n. 1, 2023. DOI: 10.1016/j.crmeth.2022.100370. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-reports-methods/fulltext/S2667-2375\(22\)00272-7](https://www.cell.com/cell-reports-methods/fulltext/S2667-2375(22)00272-7). Acesso em: 13 de outubro de 2025.
- ALAGPULINSA, D. A. *et al.* Alginate-microencapsulation of human stem cell-derived β cells with CXCL12 prolongs their survival and function in immunocompetent mice without systemic immunosuppression. **American Journal of Transplantation**, v. 19, n. 7, p. 1930-1940, 2019. DOI: 10.1111/ajt.15308. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522091481>. Acesso em: 14 de outubro de 2025.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 40, n. Supl. 1, p. S11–S24, 2015. DOI: 10.2337/dc17-S005. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/40/Supplement_1/S11/36898/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes. Acesso em: 18 de abril de 2025.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. **Diabetes care**, v. 44, n. Supplement_1, p. S15-S33, 2019. DOI: 10.2337/dc19-S002. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/42/Supplement_1/S13/31150/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes. Acesso em: 20 de abril de 2025.
- AN, D. *et al.* Designing a retrievable and scalable cell encapsulation device for potential treatment of type 1 diabetes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 2, p. E263-E272, 2018. DOI: 10.1073/pnas.1708806115. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1708806115>. Acesso em: 11 de outubro de 2025.
- AN, D. *et al.* Developing robust, hydrogel-based, nanofiber-enabled encapsulation devices (NEEDs) for cell therapies. **Biomaterials**, v. 37, p. 40-48, 2015. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.032. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961214010795>. Acesso em: 13 de outubro de 2025.
- ANDERSON, J. M.; RODRIGUEZ, A.; CHANG, D. T. Foreign body reaction to biomaterials. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2008. p. 86-100. DOI: doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532307000966>. Acesso em: 20 de outubro de 2025.

ARAÚJO-GOMES, N. *et al.* Microfluidic Generation of Thin-Shelled Polyethylene Glycol-Tyramine Microgels for Non-Invasive Delivery of Immunoprotected β -Cells.

Advanced healthcare materials, v. 13, n. 25, p. 2301552, 2024. DOI:

10.1002/adhm.202301552. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adhm.202301552>. Acesso em: 11 de outubro de 2025.

BANSAL, A.; D'SA, S.; D'SOUZA, M. J. Biofabrication of microcapsules encapsulating beta-TC-6 cells via scalable device and in-vivo evaluation in type 1 diabetic mice.

International Journal of Pharmaceutics, v. 572, p. 118830, 2019. DOI:

10.1016/j.ijpharm.2019.118830. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319308750>. Acesso em: 10 de outubro de 2025.

BOCHENEK, M. A. *et al.* Enhancing the Functionality of Immunoisolated Human SC- β Cell Clusters through Prior Resizing. **Small**, v. 20, n. 23, p. 2307464, 2024. DOI:

10.1002/sml.202307464. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sml.202307464>. Acesso em: 11 de outubro de 2025.

BOSE, S. *et al.* A retrievable implant for the long-term encapsulation and survival of therapeutic xenogeneic cells. **Nature biomedical engineering**, v. 4, n. 8, p. 814-826, 2020. DOI: 10.1038/s41551-020-0538-5. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/s41551-020-0538-5>. Acesso em: 16 de outubro de 2025.

CARLSSON, P. *et al.* Transplantation of macroencapsulated human islets within the bioartificial pancreas β Air to patients with type 1 diabetes mellitus. **American Journal of Transplantation**, v. 18, n. 7, p. 1735-1744, 2018. DOI: 10.1111/ajt.14642. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522096204>. Acesso em: 17 de outubro de 2025.

CAYABYAB, F.; NIH, L. R.; YOSHIHARA, E. Advances in pancreatic islet transplantation sites for the treatment of diabetes. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 732431, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.732431. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.732431/full>. Acesso em: 20 de outubro de 2025.

CHABNER, B.; KNOLLMANN, B. C. (Ed.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. McGraw-Hill Education, 2012.

CHAIMOV, D. *et al.* Innovative encapsulation platform based on pancreatic extracellular matrix achieve substantial insulin delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 257, p. 91-101, 2017. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.07.045. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916304916>. Acesso em: 10 de outubro de 2025.

CHANG, T. M. Semipermeable microcapsules. **Science**, v. 146, n. 3643, p. 524-525, 1964. DOI: 10.1126/science.146.3643.524. Disponível em:

<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.146.3643.524>. Acesso em: 21 de abril de 2025.

CHEN, S. *et al.* A 3D-printed microdevice encapsulates vascularized islets composed of iPSC-derived β -like cells and microvascular fragments for type 1 diabetes treatment. **Biomaterials**, v. 315, p. 122947, 2025. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122947. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961224004824>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

CHEN, S. *et al.* Functionalized nanoporous gold membrane for pancreatic islet cells encapsulation. **Materials Letters**, v. 301, p. 130224, 2021. DOI: 10.1016/j.matlet.2021.130224. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167577X21009216>. Acesso em: 16 de outubro de 2025.

COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature reviews nephrology**, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020. DOI: doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41581-020-0278-5#citeas>. Acesso em: 18 de abril de 2025.

COSTA, R. R. *et al.* Multifunctional Compartmentalized Capsules with a Hierarchical Organization from the Nano to the Macro Scales. **Biomacromolecules**, v. 14, n. 7, p. 2403–2410, 2013. DOI: 10.1021/bm400527y. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/bm400527>. Acesso em: 20 de abril de 2025.

CUSCINO, N. *et al.* A Bioartificial Device for the Encapsulation of Pancreatic β -Cells Using a Semipermeable Biocompatible Porous Membrane. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 5, p. 1631, 2025. DOI: 10.3390/jcm14051631. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/5/1631>. Acesso em: 10 de outubro de 2025.

DE MESMAEKER, I. *et al.* Increase functional β -cell mass in subcutaneous alginate capsules with porcine prenatal islet cells but loss with human adult islet cells. **Diabetes**, v. 67, n. 12, p. 2640-2649, 2018. DOI: 10.2337/db18-0709. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article-abstract/67/12/2640/40078>. Acesso em: 14 de outubro de 2025.

DESAI, T.; SHEA, L. D. Advances in islet encapsulation technologies. **Nature reviews Drug discovery**, v. 16, n. 5, p. 338-350, 2017. DOI: 10.1038/nrd.2016.232. Disponível em: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/nrd.2016.232. Acesso em: 20 de outubro de 2025.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 391, n. 10138, p. 2449-2462, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31320-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31320-5/abstract). Acesso em: 18 de abril de 2025.

DIONNE, K. E.; COLTON, C. K.; LYARMUSH, M. Effect of hypoxia on insulin secretion by isolated rat and canine islets of Langerhans. **Diabetes**, v. 42, n. 1, p. 12-21, 1993. DOI: 10.2337/diab.42.1.12. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article-abstract/42/1/12/8419>. Acesso em: 21 de outubro de 2025.

ELSAYED, N. A. *et al.* 1. Improving care and promoting health in populations: standards of care in diabetes—2023. **Diabetes care**, v. 46, n. Supl. 1, p. S10-S18, 2023. DOI: doi.org/10.2337/dc23-S001. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S10/148045/1-Improving-Care-and-Promoting-Health-in. Acesso em: 20 de abril de 2025.

ESPONA-NOGUERA, A. *et al.* 3D printed polyamide macroencapsulation devices combined with alginate hydrogels for insulin-producing cell-based therapies. **International journal of pharmaceuticals**, v. 566, p. 604-614, 2019. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.06.009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319304533>. Acesso em: 17 de outubro de 2025.

FUJIWARA, N.; KOBAYASHI, K. Macrophages in inflammation. **Current Drug Targets-Inflammation & Allergy**, v. 4, n. 3, p. 281-286, 2005. DOI: 10.2174/1568010054022024. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdtia/2005>. Acesso em: 20 de outubro de 2025.

GALVEZ-MARTÍN, P. *et al.* Encapsulation in Cell Therapy: Methodologies, Materials, and Clinical Applications. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 18, n. 5, 7 jul. 2017. DOI: 10.2174/1389201018666170502113252. Disponível em: <http://benthamdirect.com/content/journals/cpb/10.2174/1389201018666170502113252>. Acesso em: 21 de abril de 2025.

GATTÁS-ASFURA, K. M. *et al.* Promoting dendrimer self-assembly enhances covalent layer-by-layer encapsulation of pancreatic islets. **ACS biomaterials science & engineering**, v. 6, n. 5, p. 2641-2651, 2019. DOI: 10.1021/acsbomaterials.9b01033. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsbomaterials.9b01033>. Acesso em: 11 de outubro de 2025.

HALLER, C. *et al.* Macroencapsulated human iPSC-derived pancreatic progenitors protect against STZ-induced hyperglycemia in mice. **Stem cell reports**, v. 12, n. 4, p. 787-800, 2019. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.02.002. Disponível em: [https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(19\)30050-5](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(19)30050-5). Acesso em: 18 de outubro de 2025.

HILLBERG, A. L. *et al.* Encapsulation of porcine pancreatic islets within an immunoprotective capsule comprising methacrylated glycol chitosan and alginate. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 103, n. 3, p. 503-518, 2015. DOI: 10.1002/jbm.b.33185. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm.b.33185>. Acesso em: 17 de outubro de 2025.

HUAN, Z. *et al.* Pancreatic islet cells in microfluidic-spun hydrogel microfibers for the treatment of diabetes. **Acta Biomaterialia**, v. 187, p. 149-160, 2024. DOI: 10.1016/j.actbio.2024.08.047. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706124004999>. Acesso em: 11 de outubro de 2025.

HWANG, P. T. J. *et al.* Encapsulation of human islets using a biomimetic self-assembled nanomatrix gel for protection against cellular inflammatory responses. **ACS biomaterials**

science & engineering, v. 3, n. 9, p. 2110-2119, 2017. DOI: 10.1021/acsbmaterials.7b00261. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsbmaterials.7b00261>. Acesso em: 17 de outubro de 2025.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas 10th**. 2021-12-06[2024-11-18], 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/html>. Acesso em: 20 de abril de 2025.

JANSSON, L.; CARLSSON, P.-O. Graft vascular function after transplantation of pancreatic islets. **Diabetologia**, v. 45, n. 6, p. 749-763, 2002. DOI: 10.1007/s00125-002-0827-4. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-002-0827-4>. Acesso em: 20 de outubro de 2025.

JOLLES, S. Paul Langerhans. **Journal of clinical pathology**, v. 55, n. 4, p. 243-243, 2002. DOI: 10.1136/jcp.55.4.243. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1769627/>. Acesso em: 10 de dezembro de 2025.

KABAKCHIEVA, P. *et al.* Islet transplantation-immunological challenges and current perspectives. **World journal of transplantation**, v. 13, n. 4, p. 107, 2023. DOI: 10.5500/wjt.v13.i4.107. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10303418/>. Acesso em: 27 de outubro de 2025.

KANEKO, M. *et al.* Transplantable cell-encapsulation device using a semipermeable ethylene-vinyl alcohol copolymer membrane in a mouse diabetic model. **Journal of bioscience and bioengineering**, v. 136, n. 5, p. 415-422, 2023. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2023.09.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389172323002967>. Acesso em: 27 de outubro de 2025.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10. ed. São Paulo: McGraw Hill, 2007. p. 617 v. Único. ISBN 9788586804861.

KEYMEULEN, B. *et al.* Encapsulated stem cell-derived β cells exert glucose control in patients with type 1 diabetes. **Nature biotechnology**, v. 42, n. 10, p. 1507-1514, 2024. DOI: 10.1038/s41587-023-02055-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41587-023-02055-5>. Acesso em: 13 de outubro de 2025.

KUNCOROJAKTI, S. *et al.* Alginate/Pluronic F127-based encapsulation supports viability and functionality of human dental pulp stem cell-derived insulin-producing cells. **Journal of Biological Engineering**, v. 14, n. 1, p. 23, 2020. DOI: 10.1186/s13036-020-00246-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13036-020-00246-1>. Acesso em: 16 de outubro de 2025.

LEROUX, G. *et al.* Alginate@TiO₂ hybrid microcapsules as a reservoir of beta INS-1E cells with controlled insulin delivery. **Journal of Materials Science**, v. 55, n. 18, p. 7857-7869, 2020. DOI: 10.1007/s10853-020-04576-9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10853-020-04576-9>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

LIU, Q. *et al.* A zwitterionic polyurethane nanoporous device with low foreign-body response for islet encapsulation. **Advanced Materials**, v. 33, n. 39, p. 2102852, 2021. DOI: 10.1002/adma.202102852. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adma.202102852>. Acesso em: 13 de outubro de 2025.

LIU, W. *et al.* Macroencapsulation devices for cell therapy. **Engineering**, v. 13, p. 53-70, 2022. DOI: 10.1016/j.eng.2021.10.021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809922000583>. Acesso em: 20 de outubro de 2025.

LYRA, R. *et al.* Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 239-249, 2006. DOI: doi.org/10.1590/S0004-27302006000200010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/yjg8YbM6k8KhCB6BWFQCBGy/?lang=pt#>. Acesso em: 20 de abril de 2025.

MANDAL, S. *et al.* Encapsulated human mesenchymal stem cells (eMSCs) as a novel anti-cancer agent targeting breast cancer stem cells: Development of 3D primed therapeutic MSCs. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 110, p. 59-69, 2019. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.02.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357272519300354>. Acesso em: 21 de abril de 2025.

MONTANUCCI, P. *et al.* Human induced pluripotent stem cells (hiPSC), enveloped in elastin-like recombinamers for cell therapy of type 1 diabetes mellitus (T1D): preliminary data. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 11, p. 1046206, 2023. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1046206. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2023.1046206/full>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

MOORANIAN, A. *et al.* Alginate-combined cholic acid increased insulin secretion of microencapsulated mouse cloned pancreatic β cells. **Therapeutic Delivery**, v. 8, n. 10, p. 833-842, 2017a. DOI: 10.4155/tde-2017-0042. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4155/tde-2017-0042>. Acesso em: 11 de outubro de 2025.

MOORANIAN, A. *et al.* Biological assessments of encapsulated pancreatic β -cells: Their potential transplantation in diabetes. **Cellular and Molecular Bioengineering**, v. 9, n. 4, p. 530-537, 2016a. DOI: 10.1007/s12195-016-0441-z. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12195-016-0441-z>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

MOORANIAN, A. *et al.* Designing anti-diabetic β -cells microcapsules using polystyrenic sulfonate, polyallylamine, and a tertiary bile acid: Morphology, bioenergetics, and cytokine analysis. **Biotechnology progress**, v. 32, n. 2, p. 501-509, 2016b. DOI: 10.1002/btpr.2223. Disponível em: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/btpr.2223>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

MOORANIAN, A. *et al.* Innovative microcapsules for pancreatic β -Cells harvested from mature double-transgenic mice: Cell imaging, viability, induced glucose-stimulated insulin measurements and proinflammatory cytokines analysis. **Pharmaceutical Research**, v. 34, n. 6, p. 1217-1223, 2017b. DOI: 10.1007/s11095-017-2138-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-017-2138-y>. Acesso em: 13 de outubro de 2025.

MOORANIAN, A. *et al.* Multicompartmental, multilayered probucol microcapsules for diabetes mellitus: Formulation characterization and effects on production of insulin and inflammation in a pancreatic β -cell line. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, v. 44, n. 7, p. 1642-1653, 2016c. DOI: 10.3109/21691401.2015.1069299. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/21691401.2015.1069299>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

MOORANIAN, A.; NEGRULJ, R.; AL-SALAMI, H. Alginate-deoxycholic acid interaction and its impact on pancreatic B-cells and insulin secretion and potential treatment of type 1 diabetes. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 11, n. 2, p. 156-161, 2016. DOI: 10.1007/s12247-016-9248-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12247-016-9248-7>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

MOORANIAN, A.; NEGRULJ, R.; AL-SALAMI, H. The incorporation of water-soluble gel matrix into bile acid-based microcapsules for the delivery of viable β -cells of the pancreas, in diabetes treatment: Biocompatibility and functionality studies. **Drug delivery and translational research**, v. 6, n. 1, p. 17-23, 2016. DOI: 10.1007/s13346-015-0268-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-015-0268-5>. Acesso em: 16 de outubro de 2025.

NEUMANN, M.; ARNOULD, T.; SU, B.. Encapsulation of stem-cell derived β -cells: A promising approach for the treatment for type 1 diabetes mellitus. **Journal of colloid and interface science**, v. 636, p. 90-102, 2023. DOI: 10.1016/j.jcis.2022.12.123. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021979722022718>. Acesso em: 21 de abril de 2025.

O'SULLIVAN, E. S. *et al.* Islets transplanted in immunoisolation devices: a review of the progress and the challenges that remain. **Endocrine reviews**, v. 32, n. 6, p. 827-844, 2011. DOI: 10.1210/er.2010-0026. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/32/6/827/2354818>. Acesso em: 27 de outubro de 2025.

OKCU, A. *et al.* Investigation of the effect of pancreatic decellularized matrix on encapsulated Islets of Langerhans with mesenchymal stem cells. **Tissue and Cell**, v. 82, p. 102110, 2023. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102110. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040816623000988>. Acesso em: 16 de outubro de 2025.

ORIVE, G. *et al.* Cell encapsulation: technical and clinical advances. **Trends in pharmacological sciences**, v. 36, n. 8, p. 537-546, 2015. DOI: 10.1016/j.tips.2015.05.003. Disponível em:

[https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/abstract/S0165-6147\(15\)00093-0](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/abstract/S0165-6147(15)00093-0). Acesso: 20 de abril de 2025.

PARK, J.W. *et al.* Cell-in-Shell Hybrids: Chemical Nanoencapsulation of Individual Cells. **Accounts of Chemical Research**, v. 49, n. 5, p. 792–800, 2016. DOI: 10.1021/acs.accounts.6b00087. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.accounts.6b00087>. Acesso em: 20 de abril de 2025.

PARK, M. *et al.* Macroencapsulation Device with Anti-inflammatory Membrane Modification Enhances Long-Term Viability and Function of Transplanted β Cells. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 16, n. 51, p. 70218-70230, 2024. DOI: 10.1021/acsami.4c14057. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.4c14057>. Acesso em: 10 de outubro de 2025.

PEDRAZA, E. *et al.* Preventing hypoxia-induced cell death in beta cells and islets via hydrolytically activated, oxygen-generating biomaterials. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 11, p. 4245-4250, 2012. DOI: [10.1073/pnas.1113560109](https://doi.org/10.1073/pnas.1113560109). Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1113560109>. Acesso em: 21 de outubro de 2025.

PHAM, T. T. *et al.* A continuously oxygenated macroencapsulation system enables high-density packing and delivery of insulin-secreting cells. **Nature Communications**, v. 16, n. 1, p. 7199, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-62271-2. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-62271-2>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

PIRES, M. M. *et al.* Diabetes mellitus tipo 2: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. e69219-e69219, 2024. DOI: doi.org/10.34119/bjhrv7n2-457. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/69219>. Acesso em: 18 de abril de 2025.

REYS, L. L. *et al.* Building fucoidan/agarose-based hydrogels as a platform for the development of therapeutic approaches against diabetes. **Molecules**, v. 28, n. 11, p. 4523, 2023. DOI: 10.3390/molecules28114523. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/11/4523>. Acesso em: 19 de outubro de 2025.

ROBERT, T. *et al.* Cell mass increase associated with formation of glucose-controlling β -cell mass in device-encapsulated implants of hiPS-derived pancreatic endoderm. **Stem cells translational medicine**, v. 8, n. 12, p. 1296-1305, 2019. DOI: 10.1002/scrm.19-0043. Disponível em: <https://academic.oup.com/stcltm/article-abstract/8/12/1296/6403884>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

SEYYEDI, M. S. *et al.* Fabrication of nanofibrous mat surrounded hydrogel scaffold as an encapsulation device for encapsulating pancreas β cells. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 21910, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-25736-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-25736-8>. Acesso em: 19 de outubro de 2025.

SONG, E. *et al.* Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. **Cellular immunology**, v. 204, n. 1, p. 19-28, 2000. DOI: 10.1006/cimm.2000.1687. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874900916873>. Acesso em: 20 de outubro de 2025.

SONG, S. *et al.* Glucose-stimulated insulin response of silicon nanopore-immunoprotected islets under convective transport. **ACS biomaterials science & engineering**, v. 3, n. 6, p. 1051-1061, 2017. DOI: 10.1021/acsbomaterials.6b00814. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsbomaterials.6b00814>. Acesso em: 17 de outubro de 2025.

STEPHENS, C. H. *et al.* Oligomeric collagen as an encapsulation material for islet/ β -cell replacement: Effect of islet source, dose, implant site, and administration format. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 319, n. 2, p. E388-E400, 2020. DOI: 10.1152/ajpendo.00066.2020. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpendo.00066.2020>. Acesso em: 14 de outubro de 2025.

STOCK, A. A. *et al.* Conformal coating of stem cell-derived islets for β cell replacement in type 1 diabetes. **Stem cell reports**, v. 14, n. 1, p. 91-104, 2020. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.11.004. Disponível em: [https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711\(19\)30407-2](https://www.cell.com/stem-cell-reports/fulltext/S2213-6711(19)30407-2). Acesso em: 19 de outubro de 2025.

SUN, J. *et al.* Mesenchymal stem cell-laden composite β cell porous microgel for diabetes treatment. **Advanced Functional Materials**, v. 33, n. 21, p. 2211897, 2023. DOI: 10.1002/adfm.202211897. Disponível em: <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.202211897>. Acesso em: 13 de outubro de 2025.

TOFTDAL, M. S. *et al.* Mechanically reinforced hydrogel vehicle delivering angiogenic factor for beta cell therapy. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 667, p. 54-63, 2024. DOI: 10.1016/j.jcis.2024.04.050. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021979724007628>. Acesso em: 19 de outubro de 2025.

VEGAS, A. J. *et al.* Long-term glycemic control using polymer-encapsulated human stem cell-derived beta cells in immune-competent mice. **Nature medicine**, v. 22, n. 3, p. 306-311, 2016. DOI: 10.1038/nm.4030. Disponível em: https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/nm.4030. Acesso em: 16 de outubro de 2025.

VILLA, C. *et al.* Effects of composition of alginate-polyethylene glycol microcapsules and transplant site on encapsulated islet graft outcomes in mice. **Transplantation**, v. 101, n. 5, p. 1025-1035, 2017. DOI: 10.1097/TP.0000000000001454. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2017/05000/effects_of_composition_of_alginate_polyethylene.24.aspx. Acesso em: 17 de outubro de 2025.

WANG, D. *et al.* Pancreatic extracellular matrix/alginate hydrogels provide a supportive microenvironment for insulin-producing cells. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 7, n. 8, p. 3793-3805, 2021. DOI: 10.1021/acsbomaterials.1c00269. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsbiomaterials.1c00269>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.

WANG, J. K. *et al.* Interpenetrating network of alginate–human adipose extracellular matrix hydrogel for islet cells encapsulation. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 41, n. 21, p. 2000275, 2020. DOI: 10.1002/marc.202000275. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/marc.202000275>. Acesso em: 16 de outubro de 2025.

WANG, T. *et al.* Successful allotransplantation of encapsulated islets in pancreatectomized canines for diabetic management without the use of immunosuppression. **Transplantation**, v. 85, n. 3, p. 331-337, 2008. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181629c25. Disponível em: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2008/02150/A_Novel_Method_of_Monitoring_Response_to_Islet. Acesso em: 10 de dezembro de 2025.

WANG, Y. *et al.* Hydrogel-composited laminate for islet immune-isolation to treat type 1 diabetes. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 16, n. 3, p. 3042-3055, 2024. DOI: 10.1021/acami.3c12359. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acami.3c12359>. Acesso em: 13 de outubro de 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidance on global monitoring for diabetes prevention and control: framework, indicators and application**. World Health Organization, 2024. Virtual Books. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=jTEyEQAAQBAJ&lpg=PR4&ots=4ibmBci1d1&dq=WORLD%20HEALTH%20ORGANIZATION.%20Diabetes>. Acesso em: 20 de abril de 2025.

YANG, K. *et al.* A therapeutic convection–enhanced macroencapsulation device for enhancing β cell viability and insulin secretion. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 37, p. e2101258118, 2021. DOI: 10.1073/pnas.2101258118. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2101258118>. Acesso em: 14 de outubro de 2025.

YAO, X. *et al.* Islet cell spheroids produced by a thermally sensitive scaffold: a new diabetes treatment. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 22, n. 1, p. 657, 2024. DOI: 10.1186/s12951-024-02891-w. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12951-024-02891-w>. Acesso em: 19 de outubro de 2025.

YITAYEW, M. Y. *et al.* An investigation of functionalized chitosan and alginate multilayer conformal nanocoating on mouse beta cell spheroids as a model for pancreatic islet transplantation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 278, p. 134960, 2024. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.134960. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813024057659>. Acesso em: 19 de outubro de 2025.

ZHANG, D. *et al.* Dealing with the foreign-body response to implanted biomaterials: strategies and applications of new materials. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 6, p. 2007226, 2021. DOI: 10.1002/adfm.202007226. Disponível em: <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.202007226>. Acesso em: 20 de outubro de 2025.

ZHANG, Y. *et al.* Three-dimensional-engineered bioprinted in vitro human neural stem cell self-assembling culture model constructs of Alzheimer's disease. **Bioactive Materials**, v. 11, p. 192-205, 2022. DOI: doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.09.023. Disponível em: <https://www.sciencedirect-com.ez49>. Acesso em: 21 de abril de 2025.

ZHU, S. *et al.* Biomimetic hydrogels promote pseudoislet formation to improve glycemic control in diabetic mice. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 10, n. 4, p. 2486-2497, 2024. DOI: 10.1021/acsbomaterials.4c00015. Disponível: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsbomaterials.4c00015>. Acesso em: 10 de outubro de 2025.

ZUSHI, N. *et al.* Multilayered Freestanding Porous Polycarbonate Nanosheets with Directed Protein Permeability for Cell-Encapsulated Devices. **ACS applied biomaterials**, v. 8, n. 3, p. 1963-1971, 2025. DOI: 10.1021/acsabm.4c01446. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsabm.4c01446>. Acesso em: 18 de outubro de 2025.