



VESÍCULAS EXTRACELULARES COMO BIOMARCADORES NÃO INVASIVOS DE COMPLICAÇÕES EM ÓRGÃOS TRANSPLANTADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Larissa Fernandes Rodrigues¹; Gabriela Rodrigues Neves de Queiroz¹; Júlia Noletto Cruz¹; Lorena de Luca Werneck Valente Silveira¹; Rinaldo Wellerson Pereira²

¹Discente de Medicina – Universidade Católica de Brasília;

²Docente de Medicina – Universidade Católica de Brasília.

E-mail: larissa.frodrigues@a.ucb.br; gabriela.neves@a.ucb.br; julia.ncruz@a.ucb.br; lorena.silveira@a.ucb.br; rinaldo@p.ucb.br.

RESUMO

Com base em uma revisão sistemática, este estudo teve como objetivo sintetizar as evidências sobre a utilidade das vesículas extracelulares (VEs) como biomarcadores não invasivos de complicações após transplantes de órgãos. Foram incluídos estudos observacionais publicados entre 2020 e 2025, identificados nas bases PubMed, Embase, Scopus e LILACS. 19 estudos, totalizando 1.976 receptores, foram selecionados, com predomínio de transplante renal. As VEs foram avaliadas principalmente em urina e sangue, incluindo mRNA, miRNA, proteínas, marcadores de superfície e DNA. Os biomarcadores apresentaram desempenho promissor para detecção, predição e monitorização de rejeição e disfunção do enxerto, com AUCs de até 0,99. Contudo, a heterogeneidade metodológica, os pequenos tamanhos amostrais, o elevado risco de viés e a limitada validação externa restringem a generalização dos resultados. Assim, as VEs apresentam potencial clínico, mas ainda requerem padronização metodológica e validação em estudos prospectivos e multicêntricos.

Palavras-chave: Vesículas Extracelulares. Biomarcadores. Complicações pós-transplante.

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos é uma modalidade terapêutica consolidada para pacientes com doenças que comprometem a função de órgãos específicos, proporcionando aumento da sobrevida. Apesar de seus benefícios, rejeição e disfunção progressiva permanecem entre as principais causas de perda do enxerto e menor sobrevida dos receptores (Tizo & Macedo, 2015), o que torna fundamental a identificação precoce dessas complicações. Entretanto, seu diagnóstico ainda depende amplamente da avaliação histopatológica por biópsia, procedimento invasivo e associado a riscos. Além disso, marcadores convencionais não invasivos, como a creatinina sérica, apresentam limitações de sensibilidade e especificidade, reduzindo sua capacidade de detecção precoce da rejeição. Essas limitações têm impulsionado a busca por biomarcadores não invasivos mais sensíveis e precoces (Fernando et al., 2024).

Nesse contexto, as vesículas extracelulares (VEs) têm despertado interesse como potenciais biomarcadores. Essas partículas membranosas heterogêneas, secretadas por células e presentes em fluidos biológicos, participam da comunicação intercelular e transportam moléculas capazes de refletir o estado fisiológico ou patológico das células de origem (Cavalcanti et al., 2021). No contexto dos transplantes, podem carregar sinais derivados do doador e do enxerto relacionados à lesão tecidual e à ativação imunológica (Tizo & Macedo, 2015).

Apesar desse potencial, revisões sistemáticas anteriores concentraram-se principalmente no transplante renal e nas VEs urinárias (Wu et al., 2021), sem integrar diferentes órgãos, fluidos biológicos, complicações e aplicações clínicas. Assim, as evidências permanecem dispersas,



justificando uma avaliação sistemática e abrangente do potencial das VEs como biomarcadores de complicações pós-transplante, incluindo sua aplicabilidade para fins diagnósticos, preditivos e de monitoramento.

OBJETIVO

Sintetizar as evidências sobre a utilidade e a aplicabilidade clínica das vesículas extracelulares como biomarcadores não invasivos de complicações em receptores de transplantes de órgãos sólidos.

MÉTODO

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o PRISMA 2020 (Page et al., 2021), com protocolo registrado no PROSPERO (CRD420251032889). Foram incluídos estudos observacionais com receptores de órgãos sólidos que apresentassem complicações pós-transplante, como rejeição, disfunção, isquemia, infecção, falência do enxerto ou lesão tecidual. Os estudos poderiam comparar esses pacientes a receptores com função estável do órgão transplantado ou a receptores com complicações avaliadas por métodos diagnósticos convencionais.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed, Embase.com, Scopus e LILACS, incluindo estudos publicados entre 2020 e 2025 em inglês, português ou espanhol. Os registros foram gerenciados no Rayyan, com triagem e extração realizadas de forma independente por dois revisores e resolução de divergências por um terceiro. De cada estudo incluído, foram extraídos dados referentes às características dos estudos, órgão transplantado, tamanho amostral, desfechos, fluido biológico, métodos de isolamento das VEs, biomarcadores e medidas de desempenho diagnóstico, quando disponíveis.

Devido à heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, não foi realizada meta-análise. Os dados foram sintetizados e analisados narrativamente por órgão transplantado, tipo de complicação e aplicação diagnóstica, preditiva ou de monitorização, com descrição de sensibilidade, especificidade e AUC quando disponíveis. Os riscos de viés foram avaliados com instrumentos específicos, selecionados conforme o desenho e a finalidade metodológica dos estudos incluídos, e a certeza da evidência foi analisada de forma narrativa.

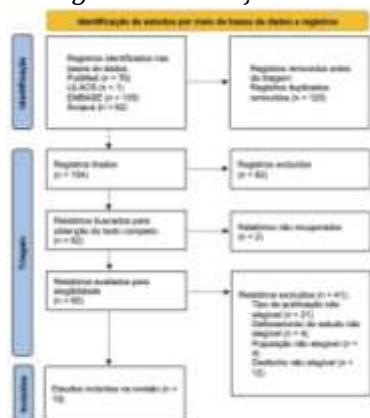
RESULTADOS

Dos 274 registros identificados, 19 estudos foram incluídos, somando 1.976 receptores reportados nos estudos, predominantemente de transplante renal (n=12), seguidos de pulmão e fígado (n=3 cada) e coração (n=1). As VEs foram analisadas principalmente em urina e sangue, abrangendo biomarcadores como mRNA, miRNA, proteínas, marcadores de superfície e associados a células imunes, antígenos teciduais e DNA vesicular. Além da rejeição, avaliada na maioria dos estudos, foram investigadas disfunção e lesão do enxerto, IFTA, BOS/CLAD, lesão renal aguda, infecção e complicações trombóticas. No transplante renal, 10 dos 12 estudos avaliaram rejeição. Predominaram aplicações diagnósticas, com avaliação das VEs próxima ao diagnóstico de referência, enquanto abordagens preditivas e de monitorização, com coletas pré-diagnósticas ou seriadas, foram menos frequentes. Todos os estudos pulmonares incluíram ao menos uma coleta pré-diagnóstica, sugerindo maior exploração do potencial preditivo nesse órgão. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos está apresentado na Figura 1.



Figura 1

Fluxograma de seleção dos estudos



Nota. n = número de registros ou estudos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

No transplante renal, as AUCs variaram de 0,73 a 0,988, com melhor desempenho para marcadores de linfócitos B (AUC=0,988; sensibilidade=100%; especificidade=97,5%) (Singh et al., 2023). No pulmão, biomarcadores plasmáticos alcançaram AUC de 0,99 na descoberta e 0,87 na validação (Sharma et al., 2020). No fígado, partículas extracelulares apresentaram AUC de 0,86, sensibilidade de 73,7% e especificidade de 94,1% (Kamali et al., 2021). No coração, HLA-I apresentou AUC de 0,939, sensibilidade de 100% e especificidade de 87,9% (Castellani et al., 2020). A distribuição dos biomarcadores por órgão, matriz e aplicabilidade é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1

Biomarcadores por órgão transplantado: matriz, desfechos e aplicabilidade

Órgão	Matriz	Principais desfechos	Potencial de aplicação futura
Rim (n=12)	Principalmente urina	Rejeição, lesão, fibrose e disfunção do enxerto	Diagnóstico, preditivo e monitoramento
Pulmão (n=3)	Plasma	BOS e CLAD	Diagnóstico e preditivo
Fígado (n=3)	Plasma	Rejeição celular aguda e disfunção do enxerto	Diagnóstico
Coração (n=1)	Plasma	Rejeição celular aguda e mediada por anticorpos	Diagnóstico

Nota. BOS = síndrome de bronquiolite obliterante; CLAD = disfunção crônica do aloenxerto pulmonar.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Apesar de resultados promissores quanto ao potencial diagnóstico, preditivo e de monitorização dos biomarcadores, a heterogeneidade clínica e metodológica, os pequenos tamanhos amostrais, a ausência frequente de validação externa, os altos riscos de viés e as baixas certezas das evidências limitam a generalização dos achados e não permitem indicar um biomarcador superior.

CONCLUSÃO

Os biomarcadores associados às VEs apresentam potencial para detecção, predição e monitoramento de complicações após transplantes de órgãos sólidos, especialmente no transplante renal e em VEs urinárias. Contudo, a heterogeneidade metodológica e clínica, a concentração da



literatura nessa área e a predominância de estudos iniciais ainda limitam sua aplicação clínica. Embora esta revisão integre evidências de diferentes órgãos, fluidos, complicações e finalidades, persistem lacunas nos transplantes hepático, pulmonar e cardíaco.

São necessários estudos prospectivos, multicêntricos, com validação externa e maior padronização metodológica. Até que essas limitações sejam superadas, as VEs permanecem promissoras, porém insuficientemente validadas para incorporação à prática clínica.

REFERÊNCIAS

- Castellani, C., Burrello, J., Fedrigo, M., Burrello, A., Bolis, S., Di Silvestre, D., Tona, F., Bottio, T., Biemmi, V., Toscano, G., Gerosa, G., Thiene, G., Basso, C., Longnus, S. L., Vassalli, G., Angelini, A., & Barile, L. (2020). Circulating extracellular vesicles as non-invasive biomarker of rejection in heart transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(10), 1136–1148. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.06.011>
- Cavalcanti, H. N., Silva Filho, T. J. da, & Queiroz, L. M. G. (2021). Vesículas extracelulares: o que sabemos até agora. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry*. <https://doi.org/10.11606/issn.2357-8041.clrd.2021.180055>
- Fernando, J. J., Biswas, R., & Biswas, L. (2024). Non-invasive molecular biomarkers for monitoring solid organ transplantation: A comprehensive overview. *International Journal of Immunogenetics*, 51(2), 47–62. <https://doi.org/10.1111/iji.12654>
- Kamali, K., Schmelzle, M., Kamali, C., Brunnbauer, P., Splith, K., Leder, A., Berndt, N., Hillebrandt, K.-H., Raschzok, N., Feldbrügge, L., Felsenstein, M., Gaßner, J., Ritschl, P., Lurje, G., Schöning, W., Benzing, C., Pratschke, J., & Krenzien, F. (2021). Sensing acute cellular rejection in liver transplant patients using liver-derived extracellular particles: A prospective, observational study. *Frontiers in Immunology*, 12, 647900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.647900>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Sharma, M., Gunasekaran, M., Ravichandran, R., Fisher, C. E., Limaye, A. P., Hu, C., McDyer, J., Kaza, V., Bharat, A., Tokman, S., Omar, A., Arjuna, A., Walia, R., Bremner, R. M., Smith, M. A., Hachem, R. R., & Mohanakumar, T. (2020). Circulating exosomes with lung self-antigens as a biomarker for chronic lung allograft dysfunction: A retrospective analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(11), 1210–1219. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.07.001>
- Singh, A. D., Nagalla, B., Patnam, S., Satyanaryana, G., Andrews, R., Panigrahi, A. K., Mudigonda, S. S., Maitra, S., Rengan, A. K., & Sasidhar, M. V. (2023). Exploring urinary extracellular vesicles for organ transplant monitoring: A comprehensive study for detection of allograft dysfunction using immune-specific markers. *Clinica Chimica Acta*, 548, 117525. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117525>
- Tizo, J. M., & Macedo, L. C. (2015). Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. *Revista UNINGÁ Review*, 24(1), 62–70.
- Wu, L., Boer, K., Woud, W. W., Udomkarnjananun, S., Hesselink, D. A., & Baan, C. C. (2021). Urinary extracellular vesicles are a novel tool to monitor allograft function in kidney transplantation: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10499. <https://doi.org/10.3390/ijms221910499>

Financiamento: Universidade Católica de Brasília.