



VESÍCULAS EXTRACELULARES E SEUS IMPACTOS NA PRÉ-ECLÂMPsia: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

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

¹Medicina – Universidade Católica de Brasília;

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia – Universidade Católica de Brasília.

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

RESUMO

A pré-eclâmpsia é uma síndrome hipertensiva da gestação cuja fisiopatologia envolve alterações placentárias e endoteliais. Vesículas extracelulares (VEs) têm sido investigadas como mediadoras desses processos e biomarcadores. Esta revisão sistemática avaliou a participação das VEs na fisiopatologia e diagnóstico da pré-eclâmpsia. Foram identificados 234 registros, resultando em cinco estudos originais. Analisaram-se perfis e microRNAs de VEs, função trofoblástica, eNOS/óxido nítrico, função endotelial e acurácia diagnóstica. Os estudos demonstraram alterações no conteúdo e concentração de VEs, efeitos pró-apoptóticos e antiangiogênicos sobre trofoblastos, redução de atividade relacionada ao óxido nítrico e disfunção endotelial mediada por LOX-1. No estudo diagnóstico, VEs derivadas do sinciotrofoblasto, identificadas por syncytin-1, apresentaram AUC de 0,975, sensibilidade de 95,2% e especificidade de 95,6%. A certeza da evidência foi muito baixa. As VEs apresentam potencial fisiopatológico e como biomarcadores da pré-eclâmpsia, mas são necessários estudos maiores e padronizados.

Palavras-chave: Vesículas extracelulares. Pré-eclâmpsia. Biomarcadores para diagnóstico precoce.

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia é uma complicação multissistêmica da gestação associada ao desenvolvimento de hipertensão e alterações de órgãos-alvo após 20 semanas de gestação. Sua fisiopatologia envolve alterações na placenta, desequilíbrio angiogênico e disfunção endotelial materna, embora os mecanismos envolvidos ainda não sejam completamente elucidados (Motta-Mejia et al., 2017; Villalobos-Labra et al., 2023).

As vesículas extracelulares (VEs), incluindo microvesículas e exossomos, são partículas liberadas pelas células capazes de transportar proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, participando da comunicação intercelular. Na gestação, VEs de origem placentária podem alcançar a circulação materna e influenciar processos relacionados à função trofoblástica, angiogênese, inflamação e função vascular. Alterações na quantidade e no conteúdo molecular dessas vesículas têm sido associadas às complicações vasculares gestacionais e à pré-eclâmpsia (Aharon et al., 2023).

Apesar do crescente interesse nas VEs como mediadoras da doença e potenciais biomarcadores, os estudos apresentam diferentes populações, métodos de isolamento e caracterização e desfechos, dificultando a integração dos resultados. Dessa forma, torna-se relevante sintetizar as evidências disponíveis sobre a contribuição das VEs para os mecanismos envolvidos na pré-eclâmpsia e seu potencial diagnóstico.



OBJETIVO

Avaliar o papel das vesículas extracelulares na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, com ênfase em alterações moleculares, função trofoblástica, função endotelial e potencial diagnóstico.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) e registrada na plataforma PROSPERO (CRD420251042977). A estratégia de busca foi elaborada a partir dos termos relacionados à pré-eclâmpsia e às vesículas extracelulares, sendo aplicada nas bases Embase, LILACS, PubMed e Scopus. Não foram estabelecidas restrições quanto ao idioma ou ao período de publicação. Adicionalmente, foram realizadas buscas nas listas de referências dos estudos incluídos e entre os trabalhos que os citaram, conforme previsto no protocolo.

Foram considerados elegíveis estudos realizados em participantes humanos, incluindo gestantes com pré-eclâmpsia e estudos que utilizassem amostras biológicas humanas para investigação de vesículas extracelulares relacionadas aos desfechos de interesse. Estudos exclusivamente realizados em modelos animais ou exclusivamente *in vitro/ex vivo*, sem participação humana, foram excluídos. A identificação e a triagem dos estudos foram realizadas na plataforma Rayyan, inicialmente por títulos e resumos e, posteriormente, pela avaliação dos textos completos, aplicando-se os critérios de elegibilidade previamente definidos. O protocolo estabeleceu seleção e extração de dados independentes por pelo menos dois avaliadores, com procedimento para resolução de discordâncias.

Após a seleção, os dados foram extraídos por meio de formulário padronizado, incluindo informações sobre características da população, tamanho amostral, origem e características das vesículas extracelulares, métodos de isolamento e caracterização, desfechos investigados e principais resultados. O risco de viés foi avaliado considerando o delineamento e as características metodológicas de cada estudo, utilizando ferramentas específicas para cada desenho: avaliação por domínios para os estudos mecanísticos/experimentais, ROBINS-E para o estudo observacional e QUADAS-2 para o estudo de acurácia diagnóstica. Também foram consideradas possíveis limitações relacionadas ao relato seletivo e à ausência de informações relevantes nos estudos.

Considerando a heterogeneidade dos delineamentos dos estudos, das populações avaliadas, dos métodos de isolamento e caracterização das vesículas extracelulares e dos desfechos analisados, os resultados foram sintetizados qualitativamente, não sendo realizada meta-análise quantitativa. A certeza da evidência foi avaliada segundo a abordagem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), considerando os domínios de risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação.

RESULTADOS

Dos 234 registros identificados nas bases de dados, 104 foram removidos por duplicidade. Após a triagem, 27 estudos foram avaliados em texto completo, dos quais 22 foram excluídos por critérios de elegibilidade. Ao final, cinco estudos originais foram incluídos na revisão sistemática. Os estudos incluídos abordaram diferentes mecanismos relacionados à participação das vesículas extracelulares (VEs) na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, contemplando alterações moleculares, função trofoblástica, disfunção endotelial e potencial diagnóstico. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos está apresentado na Figura 1.

Figura 1

Fluxograma de seleção dos estudos segundo o PRISMA 2020



Nota. n = número de registros ou estudos

Fonte: Elaborada pelos autores (2026), com base em Page et al. (2021)

Os achados demonstraram uma associação entre as VEs e diferentes mecanismos envolvidos na pré-eclâmpsia, especialmente aqueles relacionados à comunicação materno-placentária, à função trofoblástica e à homeostase vascular. De maneira geral, os estudos sugerem que alterações na quantidade e nas características moleculares das VEs podem influenciar processos relacionados à disfunção endotelial, angiogênese e função trofoblástica, contribuindo para a fisiopatologia da doença.

Além do possível papel fisiopatológico, as VEs demonstraram potencial como biomarcadores. No estudo de Levine et al. (2020), VEs positivas para *syncytin-1* apresentaram elevado desempenho na discriminação entre gestantes com e sem pré-eclâmpsia, com AUC de 0,975, sensibilidade de 95,2% e especificidade de 95,6%.

Tabela 1

Síntese dos estudos incluídos

Estudo	Aspecto avaliado	Principal achado
Shomer et al., 2013	Função trofoblástica	Alterações na apoptose, migração trofoblástica e angiogênese.
Motta-Mejia et al., 2017	eNOS/óxido nítrico	Alterações na atividade da eNOS e produção de NO.
Levine et al., 2020	Biomarcador diagnóstico	<i>Syncytin-1</i> : AUC 0,975; sensibilidade 95,2%; especificidade 95,6%
Aharon et al., 2023	Alterações moleculares	Alterações na concentração e no conteúdo molecular das VEs, incluindo miRNAs
Villalobos-Labra et al., 2023	Função endotelial	Alterações envolvendo LOX-1, estresse oxidativo e NO.

Nota. VEs: vesículas extracelulares; eNOS: óxido nítrico sintase endotelial; NO: óxido nítrico; AUC: área sob a curva ROC; LOX-1: receptor de lipoproteína de baixa densidade oxidada 1; miRNAs: microRNAs.

Fonte: Elaborada pelos autores (2026).

Apesar da convergência dos achados quanto à participação das VEs na pré-eclâmpsia, observou-se heterogeneidade entre os estudos, especialmente em relação aos métodos de isolamento e caracterização das VEs, às populações estudadas e aos desfechos avaliados, limitando a comparabilidade direta dos resultados. A avaliação da certeza da evidência pelo GRADE indicou baixa



a muito baixa certeza, considerando limitações metodológicas, inconsistência, evidência indireta e imprecisão.

CONCLUSÃO

As evidências disponíveis sugerem que as vesículas extracelulares podem participar da fisiopatologia da pré-eclâmpsia por meio de alterações em seu conteúdo molecular, modulação da função trofoblástica e comprometimento da função endotelial, incluindo mecanismos relacionados à biodisponibilidade de óxido nítrico e à via LOX-1. Além disso, o perfil de VEs associado à syncytin-1 apresentou elevado desempenho diagnóstico em uma coorte específica, reforçando seu potencial como biomarcador.

Entretanto, a certeza global da evidência é muito baixa, devido ao pequeno número de estudos, amostras reduzidas, heterogeneidade metodológica, populações mistas em alguns estudos e limitações relacionadas ao risco de viés. Assim, embora as VEs representem uma perspectiva promissora para a compreensão e identificação da pré-eclâmpsia, são necessários estudos prospectivos, com amostras maiores, métodos padronizados de isolamento e caracterização e validação independente dos biomarcadores antes de sua aplicação clínica.

REFERÊNCIAS

- Aharon, A., Rebibo-Sabbah, A., Ahmad, R. S., Dangot, A., Bar-Lev, T. H., Brenner, B., Cohen, A. H., David, C. B., Weiner, Z., & Solt, I. (2023). Associations of maternal and placental extracellular vesicle miRNA with preeclampsia. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1080419. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1080419>
- Levine, L., Habertheuer, A., Ram, C., Korutla, L., Schwartz, N., Hu, R. W., Reddy, S., Freas, A., Zielinski, P. D., Harmon, J., Molugu, S. K., Parry, S., & Vallabhajosyula, P. (2020). Syncytiotrophoblast extracellular microvesicle profiles in maternal circulation for noninvasive diagnosis of preeclampsia. *Scientific Reports*, 10, 6398. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62193-7>
- Motta-Mejia, C., Kandzija, N., Zhang, W., Mhlomi, V., Cerdeira, A. S., Burdujan, A., Tannetta, D., Dragovic, R., Sargent, I. L., Redman, C. W., Kishore, U., & Vatish, M. (2017). Placental vesicles carry active endothelial nitric oxide synthase and their activity is reduced in preeclampsia. *Hypertension*, 70, 372–381. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09321>
- Shomer, E., Katzenell, S., Zipori, Y., Sammour, R. N., Isermann, B., Brenner, B., & Aharon, A. (2013). Microvesicles of women with gestational hypertension and preeclampsia affect human trophoblast fate and endothelial function. *Hypertension*, 62, 893–898. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01494>
- Villalobos-Labra, R., Liu, R., Spaans, F., Sáez, T., Semeria Maitret, T., Quon, A., Sawamura, T., Cooke, C.-L. M., & Davidge, S. T. (2023). Placenta-derived extracellular vesicles from preeclamptic pregnancies impair vascular endothelial function via lectin-like oxidized LDL receptor-1. *Hypertension*, 80, 2226–2238. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21205>
- 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>

Financiamento: Universidade Católica de Brasília