



HETEROGENEIDADE METODOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO DE VESÍCULAS EXTRACELULARES SANGUÍNEAS NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Luíza Batistuta Maciel Pires¹; Gabriela Soares Esteves¹; Isabella Ferreira de Carvalho¹; Rinaldo Wellerson Pereira²

¹Discente de Medicina – Universidade Católica de Brasília;

²Docente de Medicina – Universidade Católica de Brasília.

E-mail: luiza.maciel@a.ucb.br ; gabriela.sesteves@a.ucb.br ; isabella.c2024@a.ucb.br ; rinaldo@p.ucb.br

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é diagnosticada predominantemente por critérios clínicos. Vesículas extracelulares (VEs) circulantes no sangue transportam proteínas, lipídios e RNAs da célula de origem, constituindo promissora fonte de biomarcadores. O objetivo deste trabalho é descrever a heterogeneidade metodológica de isolamento e a aderência aos requisitos mínimos de caracterização da MISEV2023 nos estudos que investigam biomarcadores em VEs sanguíneas na DP. Revisão sistemática conduzida em alinhamento com as diretrizes do PRISMA 2020 e registrada na plataforma PROSPERO sob o protocolo CRD420251068230. A busca primária resultou em 263 registros, dos quais 36 foram removidos por duplicidade, totalizando 227 artigos submetidos à triagem de título e resumo. Após avaliação do texto completo de 49 artigos, 20 foram excluídos, resultando em 29 estudos elegíveis. Apenas 2 preencheram os três critérios mínimos de caracterização simultaneamente. Os valores de acurácia diagnóstica observados ($AUC < 0,78$) ainda se mostram insuficientes para a translação clínica.

Palavras-chave: vesículas extracelulares; doença de Parkinson; biomarcadores.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é diagnosticada predominantemente por critérios clínicos (Berget al., 2014). A ausência de biomarcadores acessíveis e validados em matrizes periféricas limita o diagnóstico precoce, a diferenciação com parkinsonismos atípicos e o monitoramento da progressão da doença (Xylaki et al., 2023). Vesículas extracelulares (VEs) circulantes no sangue transportam proteínas, lipídios e RNAs da célula de origem, incluindo populações derivadas do sistema nervoso central capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica, constituindo promissora fonte de biomarcadores (Xylaki et al., 2023; Welsh et al., 2024). Revisões anteriores avaliaram a acurácia diagnóstica de marcadores em VEs e relataram elevada heterogeneidade, mas nenhuma investigou sistematicamente sua origem: a diversidade dos métodos de isolamento e a aderência às diretrizes internacionais de caracterização vesicular (MISEV2023). Sem rigor no isolamento e na caracterização, torna-se inviável atribuir os analitos mensurados à fração vesicular (Welsh et al., 2024).

OBJETIVO

Descrever a heterogeneidade metodológica de isolamento e a aderência aos requisitos mínimos de caracterização da MISEV2023 nos estudos que investigam biomarcadores em VEs sanguíneas na DP.



MÉTODO

Revisão sistemática conduzida segundo o PRISMA 2020 e registrada no PROSPERO (CRD420251068230). Foram incluídos estudos originais em humanos com DP que quantificaram biomarcadores em VEs isoladas de sangue, plasma ou soro, com grupo de comparação (controles saudáveis ou outras afecções neurológicas). Excluíram-se estudos em modelos animais, cultivos celulares, VEs vegetais, revisões narrativas ou sistemáticas, matrizes não sanguíneas e uso terapêutico de VEs. A busca inicial foi realizada no PubMed em 25 de fevereiro de 2025, abrangendo janeiro de 2010 até a data da busca. A estratégia está em ampliação para Embase, Scopus e Web of Science; os dados apresentados refletem a etapa inicial de triagem e extração. Título, resumo e texto completo foram avaliados independentemente por três revisoras, com divergências resolvidas por consenso e registro no Rayyan. A caracterização das VEs foi avaliada segundo os critérios mínimos da MISEV2023: análise de partículas (ex.: NTA), microscopia (ex.: TEM) e marcadores proteicos positivos e negativos.

RESULTADOS

A busca primária resultou em 263 registros; 36 foram removidos por duplicidade, resultando em 227 para triagem. Foram excluídos 176 registros, com 51 selecionados para texto completo (2 não recuperados). Dos 49 avaliados, 20 foram excluídos (12 revisões/capítulos de livro e 8 modelos in vitro, animais ou VEs não sanguíneas), resultando em 29 estudos elegíveis. Na amostra inicial de 7 estudos com extração concluída, as matrizes foram plasma ($n = 4$) e soro ($n = 3$). Identificaram-se 7 métodos distintos de isolamento: esferas magnéticas de afinidade, cromatografia de exclusão por tamanho, imunocaptura dirigida a L1CAM, colunas de afinidade (2 kits comerciais), precipitação por polímeros e ultracentrifugação diferencial. Quanto à MISEV2023, 5 estudos declararam marcador proteico negativo; 4 realizaram NTA; 2 empregaram microscopia eletrônica; e apenas 2 preencheram simultaneamente os três critérios mínimos. Um estudo não reportou caracterização vesicular. Nos 4 estudos com AUC para discriminação entre DP e controles, os valores variaram de 0,631 a 0,771. A síntese dos principais achados da seleção, caracterização vesicular e desempenho diagnóstico é apresentada na Figura 1 e Tabela 1.

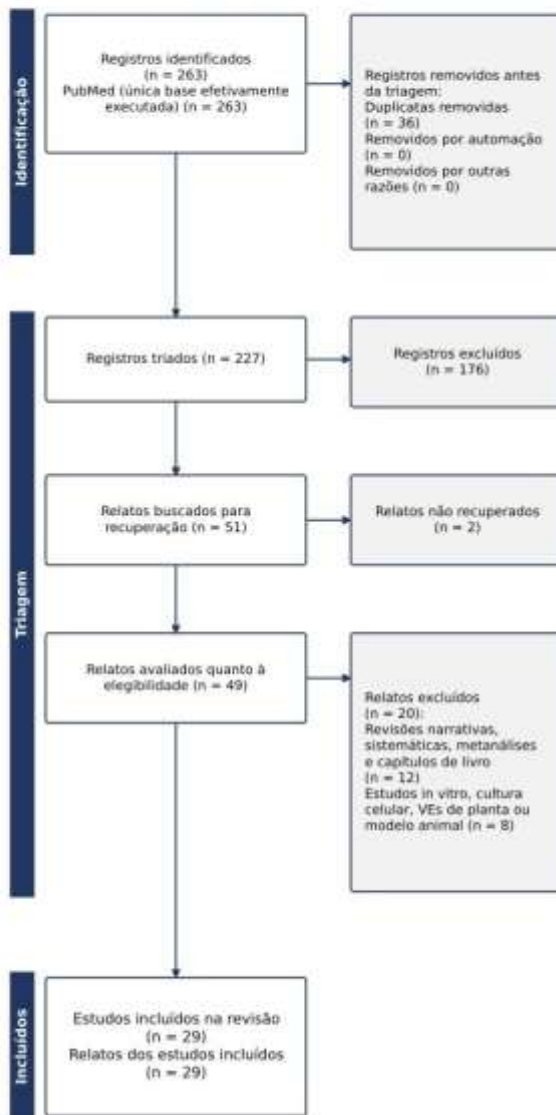


Figura 1

Fluxograma da seleção dos estudos

Fluxograma PRISMA 2020 — VEs sanguíneas como biomarcadores em Parkinson (estado em 29/08/2026)

Identificação de estudos via bases de dados e registros



Nota. n = número de registros ou estudos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Tabela 1

Síntese dos principais achados metodológicos e diagnósticos.

CATEGORIA	RESULTADOS
Seleção	263 registros; 36 duplicidades; 227 triados; 176 excluídos; 51 textos completos (2 não recuperados); 49 avaliados; 20 excluídos (12 revisões/ capítulos; 8 in vitro, animais ou VEs não sanguíneas); 29 elegíveis.
Amostra	7 estudos com extração concluída: plasma (n=4) e soro (n=3).



Isolamento	7 métodos distintos: esferas magnéticas de afinidade; cromatografia de exclusão por tamanho; imunocaptura dirigida a L1CAM; colunas de afinidade (2 kits); precipitação por polímeros; ultracentrifugação diferencial.
MISEV2023	Marcador proteico negativo: 5; NTA: 4; microscopia eletrônica: 2; três critérios simultaneamente: 2; nenhuma caracterização: 1.
AUC	4 estudos com AUC para DP vs. Controles: 0,631 – 0,771.

Nota. NTA = análise de rastreamento de partículas; DP = doença de Parkinson; L1CAM = molécula de adesão celular L1.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

CONCLUSÃO

Os estudos de biomarcadores em VEs sanguíneas na DP apresentam substancial heterogeneidade nos processos de isolamento e baixo cumprimento dos requisitos de caracterização da MISEV2023. Essa variação impede confirmar que os analitos detectados pertençam estritamente às VEs e compromete a reprodutibilidade e comparabilidade entre laboratórios. A acurácia diagnóstica observada ($AUC < 0,78$) ainda é insuficiente para translação clínica.

A padronização do isolamento e a caracterização rigorosa das VEs constituem o principal gargalo metodológico. A ampliação da busca às demais bases e a finalização da extração dos 29 estudos estão em andamento para apresentação dos dados consolidados.

REFERÊNCIAS

- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G. M., Hardy, J., Lang, A. E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(4), 454–462. <https://doi.org/10.1002/mds.25844>
- Taha, H. B., & Bogoniewski, A. (2024). Analysis of biomarkers in speculative CNS-enriched extracellular vesicles for parkinsonian disorders: A comprehensive systematic review and diagnostic meta-analysis. *Journal of Neurology*, 271, 1680–1706. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12093-3>
- Welsh, J. A., Goberdhan, D. C. I., O'Driscoll, L., Buzás, E. I., Blenkiron, C., Bussolati, B., Cai, H., Di Vizio, D., Driedonks, T. A. P., Erdbrügger, U., Falcon-Pérez, J. M., Fu, Q.-L., Hill, A. F., Lenassi, M., Lim, S. K., Mahoney, M. G., Mohanty, S., Möller, A., Nieuwland, R., ... Witwer, K. W. (2024). Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*, 13(2), e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>
- Xylaki, M., Chopra, A., Weber, S., Bartl, M., Outeiro, T. F., & Mollenhauer, B. (2023). Extracellular vesicles for the diagnosis of Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 38(9), 1585–1597. <https://doi.org/10.1002/mds.29497>

Financiamento: Universidade Católica de Brasília.