



Biomarcadores na dermatite atópica

Biomarkers in atopic dermatitis

Messias E. Faria¹, Vanessa C. E. S. A. Orso², Isabela A. R. Lisciotto³, Cybele C. Faria⁴,
Messias E. F. Filho⁵, Bárbara T. G. Soares⁴, Marina A. de Siqueira⁴

RESUMO

O objetivo deste estudo é descrever os achados de artigos recentemente publicados a respeito dos avanços diagnósticos, prognósticos e terapêuticos sobre o uso de biomarcadores na dermatite atópica. Foi realizada revisão bibliográfica de 19 artigos publicados no Journal of Allergy and Clinical Immunology e no The New England Journal of Medicine. Atualmente, mais de 1 bilhão de pessoas têm algum tipo de doença alérgica, entre as quais a dermatite atópica é altamente prevalente. Por mais que possa ser diagnosticada de forma clínica através dos critérios de Hanifin e Rajka, estes são avaliador-dependentes, havendo grande variação dos resultados. Da mesma forma, a dosagem de IgE não é específica. Assim, tais métodos não são precisos para o diagnóstico, aumentando a importância da descoberta de novos marcadores mais fidedignos. Os biomarcadores são características biológicas quantificáveis que fornecem medidas objetivas do estado de saúde ou doença. Eles têm potencial para estratificação de risco, detecção precoce, identificação do tratamento, monitorização de resposta e prevenção da progressão para marcha atópica. Os avanços tecnológicos permitem aos clínicos determinar um grande número de biomarcadores através de fluidos corporais, o que resultará em uma melhor caracterização e estratificação dos pacientes com dermatite atópica, bem como acarretará medidas objetivas da resposta terapêutica e melhores comparações entre tratamentos correntes e novas terapias.

Descritores: Dermatite atópica, biomarcadores, imunologia.

ABSTRACT

The objective of this study is to describe the findings of recently published articles on the diagnostic, prognostic and therapeutic advances in the use of biomarkers in atopic dermatitis. Nineteen articles published in the Journal of Allergy and Clinical Immunology and in The New England Journal of Medicine were reviewed. Currently, more than 1 billion people have some type of allergic disease; among such diseases, atopic dermatitis is highly prevalent. Even though atopic dermatitis can be diagnosed clinically using the Hanifin and Rajka criteria, diagnosis is examiner-dependent, leading to major variations in results. Likewise, IgE dosage is non-specific. Thus, these methods are not accurate for diagnosis, highlighting the importance of finding new, more reliable markers. Biomarkers are quantifiable biological characteristics that provide objective measures of health status or disease. They have a potential for risk stratification, early detection, treatment identification, response monitoring and prevention of progression to the atopic march. Technological advances allow clinicians to determine a large number of biomarkers through body fluids, which will result in a better characterization and stratification of patients with atopic dermatitis and lead to objective measures of treatment response and better comparisons between current and new therapies.

Keywords: Atopic dermatitis, biomarkers, immunology.

1. Pós-graduação em Alergia e Imunologia pelo IPEMED.
2. Alergista e Imunologista pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP.
3. Dermatologista pela Faculdade de Ribeirão Preto - FMRP.
4. Graduanda de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto - Unaerp.
5. Graduando de Medicina Universidade de Itáúna.

Submetido em: 14/08/2017, aceito em: 29/09/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(4):342-8.

Introdução

Dermatite atópica (DA) é uma condição multifatorial e crônica da pele caracterizada por xerose, prurido, pápulas eritematosas e placas cuja morfologia e distribuição dependem da idade do paciente¹.

Afeta 10-20% das crianças e 1-3% dos adultos nos países industrializados².

Participa da marcha atópica, sendo que geralmente, a DA é a primeira manifestação, seguida da rinite alérgica e asma¹.

Em função da dificuldade do controle da atividade da doença moderada a grave, novas ferramentas têm sido estudadas, sendo uma delas os biomarcadores, que são características biológicas quantificáveis que fornecem medidas objetivas do estado de saúde ou doença. Eles têm potencial para estratificação de risco, detecção precoce, identificação do tratamento, monitorização de resposta e prevenção da progressão para marcha atópica³.

Fisiopatologia

A dermatite atópica é uma doença caracterizada por ativação imune, hiperplasia da epiderme e disfunção da barreira epitelial. Os principais mecanismos incluem anormalidades na diferenciação dos queratinócitos, levando a um estrato córneo defeituoso e sensibilização de IgE^{4,5}.

Quarenta por cento da população portadora da DA severa possui mutações que levam à perda da função da filagrina (FLG)⁶, proteína considerada a chave da estabilização das estruturas e funções do estrato córneo⁷, levando ao início precoce da sintomatologia da DA, maior tendência a pele seca, e outras comorbidades. Já crianças com DA e que não têm mutações nos genes da filagrina podem ter desregulação dos processos metabólicos dos lipídios⁶.

A pele não lesional na DA já mostra infiltrados imunes produzidos por mediadores inflamatórios, que contribuem para a disfunção da barreira epitelial. O defeito na barreira conduz a penetração de antígenos percutâneos que encontram as células de Langerhans na derme e epiderme, o que leva à ativação imune e recrutamento de células inflamatórias, levando à fase aguda da DA. A ativação das vias TH2 e TH22, associada ao aumento discreto das vias TH1 e TH17 ocorre no início da fase aguda. A progressão da ativação de TH2 e TH22, assim como TH1, caracteriza o estágio de fase crônica da DA. Citocinas (IL4 e IL13) e quimiocinas (CCL17, CCL18, CCL19, CXCL9, CXCL10 e CXCL11) ativam a produção de

células T e células dendríticas que induzem ativação e recrutamento adicional de mais células imunes. Com o aparecimento da fase aguda, a via TH22 induz liberação de IL22, que induz hiperplasia epitelial e, sinergicamente com as citocinas da via TH17 (ex: IL17), conduzem ao abrupto aumento de genes de diferenciação terminal, especificamente as proteínas S100A7, S100A8 e S100A9. Ao longo da progressão da DA, há aumento dessas proteínas com diminuição de genes da barreira epitelial, como a FLG, loricrina e corneodesmosina. As vias TH2 e TH22 e suas citocinas contribuem para inibir a diferenciação das proteínas terminais. IL31 é abruptamente *upregulated* na doença aguda, sendo responsável pelo prurido⁸.

Além disso, diversas outras citocinas exercem função essencial nas modificações epiteliais e da função imune de cada indivíduo. Entre elas, a IL4 e IL13 são associadas à indução de espongiose⁶ e inibição da diferenciação e produção de peptídeos antimicrobianos⁹, da diferenciação terminal dos queratinócitos, juntamente com IL31, IL25/TH2, IL22/TH22 e TNF, e da síntese de lipídeos, com IL-31 e TNF. Enquanto isso, TSLP mostrou ser relevante na regulação negativa da FLG e, conseqüentemente, no comprometimento da barreira epidérmica⁴, além de induzir o prurido juntamente com IL31⁶.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Não há exames laboratoriais ou histológicos para DA, logo o diagnóstico é exclusivamente clínico. Muitos critérios foram desenvolvidos, como por exemplo, os critérios de Hanifi e Rajka, que têm confiabilidade reconhecida. As principais características clínicas são os antecedentes familiares de DA, e pessoais de atopia, prurido e as lesões eczematosas, que podem ser agudas, subagudas ou crônicas. As lesões podem ocorrer em qualquer parte do corpo, mas tipicamente têm morfologia e distribuição dependente da idade do paciente. Características comuns incluem xerose cutânea, surgimento precoce e atopia. Outros sinais e sintomas são hiperlinearidade plantar, pregas de Dennie-Morgan, sinal de Hertogue, pitiríase alba, prurido ocular, queilite, queratose pilar, escurecimento infraorbitário, ictiose vulgar, eczema de mamilo, alopecia areata, pregas anteriores no pescoço, ceratocone e palidez ou eritema facial.

Vários métodos são estabelecidos para medir a gravidade da doença. O *Eczema Area Severity Index* (EASI) e o *Scoring of Atopic Dermatitis Index* (SCORAD) são usados para demonstrar os sintomas, sinais objetivos, qualidade de vida e o controle em

longo prazo do tratamento. A Organização Mundial de Alergia usa a presença ou ausência do IgE para distinguir entre eczema atópico e não atópico¹⁰.

Aplicações clínicas dos biomarcadores

Para manejo adequado do diagnóstico, terapêutica e prognóstico

Há duas categorias de biomarcadores que têm diversos subtipos. A primeira categoria representa os biomarcadores que são usados para seleção/estratificação de pacientes. Biomarcadores nesta categoria são usados para *screening*, diagnóstico, prognóstico e preditivos. Biomarcadores prognósticos auxiliam a estimar o provável curso de uma doença e dos futuros riscos do paciente, como por exemplo, hospitalizações, etc. Um biomarcador preditivo identifica subpopulações de pacientes que responderão melhor a determinada terapia. A segunda categoria de marcadores é usada para monitorar a resposta clínica à terapia dada ou à intervenção feita. Esta categoria inclui biomarcadores de severidade e os farmacodinâmicos.

Para estratificação da heterogenicidade dos pacientes

DA tem características clínicas muito heterogêneas, e por isso, grandes esforços são feitos para estratificar os pacientes baseados no quadro clínico. Pacientes são divididos de acordo com seu fenótipo clínico, idade de surgimento da sintomatologia, severidade e antecedentes de infecções virais ou bacterianas secundárias. Classicamente, DA é dividida em intrínseca e extrínseca, com base nos níveis de IgE. Embora níveis elevados de IgE em pacientes com DA extrínseca sugiram aumento da expressão de genes relacionados a resposta TH2, Suarez-Farinas e colaboradores recentemente observaram que pacientes com DA extrínseca e intrínseca mostraram níveis semelhantes de genes TH2 relacionados. Isto sugere que há uma sobreposição desses tipos na DA, e que a caracterização com base nas queixas clínicas não é confiável para refletir a diversidade patofisiológica dos pacientes com DA. Biomarcadores podem ajudar a definir de forma precisa os endótipos – que são os grupos de pacientes com características fisiopatogênicas semelhantes.

Para prever a resposta ao tratamento

Pacientes com DA grave e não responsiva ao tratamento padrão são frequentemente tratados de forma *off-label*, com imunossupressores. A terapia com imunossupressores como Ciclosporina A,

Metotrexate e Azatioprina falha em cerca de 40 a 50% dos casos, e tem diversos efeitos colaterais. Portanto, a incerteza sobre a evolução do tratamento com imunossupressores é uma das grandes preocupações dos médicos, e também dos pacientes. Biomarcadores preditores da resposta terapêutica para estes medicamentos ainda não foram descritos. Acredita-se que biomarcadores farmacogenéticos podem identificar os respondedores e não respondedores ao tratamento, e podem ser usados para evitar efeitos colaterais e otimizar a dosagem desses medicamentos, visto que estudos já comprovaram que as estratificações na asma baseadas nos biomarcadores séricos são úteis na terapêutica, pois pacientes com níveis aumentados de periostina mostraram melhor resposta ao anti-IL-13 (lebrizumab), comparados com pacientes com baixos níveis. A asma, assim como a DA, é uma doença heterogênea, logo um biomarcador semelhante será útil para poder introduzir de forma eficaz e segura novas terapias na DA.

Para prever a severidade da doença

Há mais de 20 critérios para medir a gravidade da DA, porém estas escalas muitas vezes falham na sua acurácia. Hoje, o *Eczema Area and Severity Index* é o recomendado para ser usado nos ensaios clínicos, só que ainda não é totalmente confiável. Por isso, os biomarcadores para monitorar a severidade da doença serão extremamente úteis, e poderão refletir de forma mais objetiva os sintomas dos pacientes, além do que o uso desses marcadores irão tornar os estudos sobre DA possíveis de ser comparados, e facilitará para metanálises, pois padronizará os meios para avaliar a gravidade da DA^{11,12}.

Tipos de biomarcadores

Biomarcadores diagnósticos

O diagnóstico da DA é clínico, sendo que não há biomarcadores disponíveis para confirmar o diagnóstico. Pacientes com DA intrínseca têm níveis normais de IgE, e são muitas vezes referidos como não alérgicos ou não atópicos. Pacientes do subtipo extrínseco mostram níveis altos de IgE e são frequentemente sensibilizados para múltiplos alérgenos. Os níveis séricos totais de IgE não podem ser usados para diagnóstico porque 20% dos pacientes com DA intrínseca cursam sem alterações de IgE, e também porque eles podem estar aumentados em outras patologias, como asma ou rinite alérgica^{10,11}.

Biomarcadores de screening e prognóstico

DA tem um caráter extremamente hereditário, e um dos grandes fatores de risco para desenvolvê-la é ter antecedentes familiares portadores de DA. Será muito importante ter biomarcadores de *screening* para identificar e tratar precocemente populações de risco. Muitos estudos identificaram vários genes associados à DA, sendo o mais relevante as mutações da FLG para identificar aqueles com DA grave ou que terão início precoce na vida. Outros biomarcadores foram propostos para *screening* como, por exemplo, os níveis de IgE no sangue do cordão umbilical e proteína TSLP, que também foram associados com início precoce da DA em crianças com risco para desenvolvê-la. Staudacher e colaboradores mostraram que o 2,3-dioxigenase-1 é um candidato em potencial para identificar o fenótipo específico para eczema herpético.

Biomarcadores preditores

Não foram identificados biomarcadores específicos para isso ainda.

Biomarcadores farmacodinâmicos

Farmacogenética é definida como o estudo da variabilidade da resposta da droga causada pela hereditariedade. As pesquisas na farmacogenética exploram os efeitos da farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e a segurança dos tratamentos em relação às variações genéticas. As variações genéticas mais estudadas são os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs), variações do número de cópias genéticas, as inserções e deleções nos genes. Essas variações têm influências nas respostas dos pacientes às drogas. Apesar de pouco estudados, podem ser usados para personalizar e otimizar o tratamento, como por exemplo quando é necessário lançar mão do tacrolimus e/ou da Ciclosporina A (CsA).

O tacrolimus e a CsA são metabolizados pela CYP3A4 e CYP3A5. A análise da expressão de SNPs nos genes para CYP3A4 e CYP3A5 pode classificar os pacientes em metabolizadores fracos, intermediários ou fortes do tacrolimus, e podem ser úteis no tratamento com CsA, porém requer mais estudos.

Aceponato de metilprednisolona (MPA) é usado de forma *off-label* no tratamento para DA quando há falha da CsA. Contudo, é efetivo em apenas metade dos pacientes. Os marcadores podem ser a chave para otimizar o tratamento, pois quando são encontrados baixos níveis de MPA nos rins indica pouca eficácia. Baixos níveis no sangue também estão relacionados com a presença do SNPs nos genes promotores da

região UGT1A9, pois é principalmente metabolizada nesta região. Isso mostra a importância de um biomarcador para identificar os responsivos e não responsivos ao MPA.

Biomarcadores de monitorização

Níveis séricos de IgE total são os biomarcadores mais comumente medidos nos ensaios clínicos de DA. Embora pacientes com doença severa tendam a ter níveis aumentados de IgE total, os pacientes com DA intrínseca não têm alterações. Uma recente metanálise mostrou que IgE total relaciona-se fracamente com a severidade da DA.

Outros biomarcadores que foram reportados para monitorizar a atividade da doença são a proteína eosinofílica catiônica e ativação regulada da quimiocina (TARC/CCL17). O TARC é o biomarcador mais confiável disponível. CTACK, sE-selectina, macrófago derivado de quimiocina, lactato desidrogenase (LDH) e IL18 mostraram resultados promissores, porém requerem mais estudos. Recentemente, alguns estudos multivariados que consistiram na dosagem de TARC, PARC, IL22 e Sil-2R mostraram serem sensíveis para detectar a gravidade. Embora tenha sido apenas um estudo piloto, isso demonstra que usar diversos biomarcadores em conjunto pode ser necessário, pois a DA é uma doença complexa e multifatorial^{11,13}.

Biomarcadores atualmente estudados

Citocinas IL13, IL22, IL22 e quimiocina CCL17

Ungar e colaboradores estudaram o uso de citocinas como biomarcadores antes e depois do tratamento com CsA. Foi encontrado aumento em citocinas séricas e quimiocinas (IL13, IL22, CCL17) em peles de pacientes com DA e redução com o tratamento, que estão relacionadas com o SCORAD. Os níveis séricos de CCL17 correlacionam-se inversamente com a idade, sendo maiores até 1 ano de idade³ e correlaciona-se com a gravidade em múltiplos ensaios clínicos¹⁴.

TSLP

Kim e colaboradores estudaram a acurácia como preditor do surgimento de DA na infância. Foram medidas várias proteínas da epiderme em pacientes com 2 meses de idade e a sua expressão foi associada à incidência de DA aos 24 meses. Há indução da inflamação pela via TH2, ativação de células dendríticas e *downregulation* da expressão da FLG. A elevada expressão de TSLP no início da vida pode estar associada ao desenvolvimento de DA tardia¹³.

TEWL

As intervenções que têm o intuito de melhorar a função da pele sem lesão aparente, mas com aumento da TEWL, podem prevenir ou atenuar as manifestações clínicas da DA e a progressão na marcha atópica¹.

A TEWL aumentada na pele de crianças com DA foi significativamente correlacionada com a resposta TH17/TH22, e a alguns biomarcadores de TH2, destacando a interação entre alterações de barreira e ativação de citocinas na criação do fenótipo DA de início precoce TEW⁵.

K16

O K16 não é visto em peles normais e tem importante papel na hiperplasia epitelial. Suzanne Tintle et al. avaliaram a resposta tecidual do k16 em peles lesionais e não lesionais antes e após tratamento com UVB. A espessura da epiderme lesionada pré-tratamento foi 141% maior que as não lesionais, e ambas foram significativamente reduzidas após o tratamento⁵.

A associação k16 e ki67 estimam a espessura e proliferação dos queratinócitos. Saakshi Khattri et al. identificaram, após 12 semanas de tratamento com Ciclosporina A, que 17 dos 19 pacientes obtiveram diminuição na pontuação SCORAD em 50%, e negatificação do biomarcador. Em relação ao grupo controle, a biópsia mostrou que a barreira epitelial antes do tratamento era 197% mais espessa ($p < 0,01$)⁹.

S100

Estudos mostraram que S100 afeta o crescimento e a diferenciação celular, e que pode contribuir para o recrutamento de células imunes para desencadear a ocorrência da doença¹⁶. Além disso, mostrou-se ser um biomarcador reversível da doença, já que supressões na resposta TH2 e TH22 são relacionadas ao seu *downregulation* no tratamento⁹.

MicroRNAs

Os miRNAs são moléculas de RNA de cadeia simples de 19 a 25 nucleótidos que medeiam o silenciamento de genes¹⁷. São estáveis e podem ser medidas com relativa facilidade³.

miR-155 é expresso por células T de pele, células dendríticas e mastócitos. Foi demonstrada a supressão da proteína 4 associada aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), um regulador negativo da célula T, pois o CTLA-4 reconhece a função antiproliferativa em células T ativadas.

A deficiência de miR-21 diminuiu o crescimento de células progenitoras de eosinófilos e aumentou a apoptose durante a diferenciação em eosinófilos maduros. Aqueles com déficit de miR-223, por outro lado, apresentam proliferação aumentada, e podem exercer seu efeito ao regular positivamente o IGF1R.

O miR-181a aumenta a sensibilidade das células T aos antígenos peptídicos.

MiR-221, miR-222 e miR-146a são reguladas positivamente após a ativação do mastócito e a superexpressão nos mastócitos leva a maior apoptose, a diminuição da migração e aumento da adesão¹⁷.

miR-125b atua como um supressor da proliferação de queratinócitos, muito provavelmente através do direcionamento direto do receptor do fator de crescimento de fibroblastos-2¹⁸.

Sangue do cordão umbilical

O fator circulante estudado é o ligando de Fas solúvel (sFasL), níveis que foram aumentados no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos com DA. A relevância biológica relaciona-se à apoptose de queratinócitos e à severidade da doença na infância.

Vernix caseoso

O vernix é geralmente abundante na pele do recém-nascido e pode ser coletado de formas não invasivas. Sua composição proteica reflete as respostas funcionais da pele com várias famílias de proteínas encontradas no vernix, incluindo proteínas do citoesqueleto, moléculas de adesão celular, proteínas de junção celular e fatores de transcrição. Correlaciona-se com o desenvolvimento da DA aos 2 anos, sendo sugeridos como biomarcadores candidatos para a identificação de RN predispostos ao desenvolvimento de DA^{3,18}.

TARC

Os níveis séricos de TARC são marcadores em potencial para mostrar a gravidade da DA e avaliar o curso da doença. É um dos melhores para ser utilizado como biomarcador de gravidade, uma vez que teve resultados positivos em estudos longitudinais, porém requer melhores ensaios clínicos¹².

MDC/CCL22 (macrófago derivado da quimiocina)

É um biomarcador similar ao TARC, pois é uma quimiocina para expressão do CCR4 nas células T. Foi correlacionado em dois estudos longitudinais que mostraram correlação com a gravidade da DA. No entanto, necessita de mais estudos para investigar e se mostra como um biomarcador em potencial.

ECP

É uma proteína liberada durante a desgranulação dos eosinófilos. Foi um dos primeiros biomarcadores relacionados à gravidade da DA; no entanto, este marcador foi avaliado em diversos estudos de *follow-up* que mostraram correlação baixa, sendo questionáveis em alguns estudos.

IgE total

É o mais frequentemente estudado. No entanto, diversos estudos longitudinais mostraram que tem apenas moderada correlação com a gravidade da doença. Portanto, não é apropriado para o *follow-up* da doença e da severidade da DA.

CTACK/CCL27

É uma quimiocina que atrai células T e que são importantes na inflamação da pele na DA. CTACK é

produzida por queratinócitos e liga-se ao receptor CCR10, que é expresso nas células T. Níveis séricos de CTACK foram reportados em dois estudos longitudinais e em diversos estudos transversais. É associado com a gravidade da DA, porém precisa de mais estudos para determinar sua função.

sE-selectina

É uma molécula de adesão celular expressa no endotélio vascular. É importante na migração de células inflamatórias do sangue para o tecido. A sE-selectina é um marcador em potencial para avaliar a gravidade da doença, mas requer mais estudos.

CD30

Os níveis séricos de CD30 são investigados para uso em diversas doenças imunomediadas. No entanto, pesquisas demonstram grandes variações nos resultados em que avaliaram este biomarcador na

Tabela 1

Biomarcadores da dermatite atópica

Tipo de biomarcador	Biomarcador conhecido na DA
Screening	Gene da filagrina SPINK 5 IgE no sangue do cordão TSLP
Diagnóstico	Não há biomarcadores disponíveis
Prognóstico	Gene da filagrina IgE 2,3-dioxygenase-1
Preditivo	Não foram identificados ainda
Farmacodinâmicos	CYP3A4/CYP3A5 tacrolimus CYP3A4/CYP3A5 ciclosporina A UGT1A9 ácido micofenólico Nucleótidos de 6-tioguanina, Ribonucleótidos 6-6-metilmercaptapurina, Azatioprina
Sérica	TARC CTACK sE-selectina Quimiocina derivada de macrófago LDH IL18
Pele	Mudanças na transcrição de genes após o tratamento
Prurido	IL31

DA, por isso a correlação é inconclusiva, e precisa de mais estudos.

LDH

É uma enzima encontrada em quase todas as células teciduais e tem como função catalisar a conversão do piruvato em lactato. LDH é liberado quando há dano tecidual, e frequentemente é usado como um marcador para avaliar malignidade, doenças cardíacas e hemólise. Alguns estudos avaliaram a possibilidade de usar o LDH como marcador de gravidade da DA, porém faltam mais estudos para concluir, mas é um biomarcador em potencial e com grande custo-benefício, pois é amplamente disponível e de fácil dosagem.

Vitamina D

Os níveis séricos da vitamina D foram estudados em diversas pesquisas que não correlacionaram com a severidade da DA. Portanto, não é um biomarcador indicado para avaliar a gravidade da DA^{12,19}.

Conclusão

As perspectivas futuras em alinhamento com os avanços tecnológicos permitem aos clínicos determinar um grande número de biomarcadores através de fluidos corporais. Isto irá resultar em uma melhor caracterização e estratificação dos pacientes com DA, e resultará em medidas objetivas da resposta ao tratamento e melhores comparações entre tratamentos correntes e novas terapias. Em um futuro próximo, os pacientes com DA serão estratificados com base na expressão dos biomarcadores nos fluídos corporais (sangue/saliva/lágrimas), tecidos (biópsias/pele), variações genéticas, e com escores compostos de diversos biomarcadores medidos em conjunto. Muitas novas terapias que estão sendo investigadas em fase I e III nos ensaios clínicos serão melhores avaliadas através de biomarcadores, pois irão identificar melhor os pacientes que podem se beneficiar dessas drogas extremamente específicas, porém com custos elevados. Biomarcadores serão essenciais para uma medicina preditiva, personalizada, preventiva e participatória¹¹.

Estudos relacionados com biomarcadores representam uma área interdisciplinar em que é necessária a cooperação de clínicos e cientistas de diferentes áreas, como Imunologia Básica, Biologia de RNA, Genética, Química de Proteínas e Bioinformática¹⁸.

Referências

- Gupta J, Grube E, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Mar;121(3):725-730.e2
- Lebovidge JS, Elverson W, Timmons KG. Clinical reviews in allergy and immunology Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;138(2):325-34.
- Boyce JA, Finkelman F, Shearer WT, Skevaki C, Berg J Van Den, Jones N, et al. Mechanisms of allergic diseases Immune biomarkers in the spectrum of childhood noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1302-16.
- Wawrzyniak P, Akdis CA, Finkelman FD, Rothenberg ME. Advances and highlights in mechanisms of allergic disease in 2015. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1681-96.
- Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):583-93.
- Leung DYM, Guttman-yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis : Shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;134(4):769-79.
- Egawa G, Kabashima K. Current perspectives multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350-8
- Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344-54.
- Khattry S, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1626-34.
- Weidinger S, Novak N, Kiel C. Atopic dermatitis (Seminar). Vol. 6736. Elsevier Ltd; 2015.
- Thijs JL, Bruin-weller MS De. Current and future biomarkers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(1):51-61.
- Thijs JL, Nierkens S, Herath A, Bruijnzeel-Koomen CAF, Knol EF, Giovannone B, et al. A panel of biomarkers for disease severity in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):698-701.
- Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;138(6):1548-55.
- Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1347-58.
- Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723-34.
- Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639-51.
- Lu TX, Rothenberg ME. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;132(1):3-13.
- Rebane A, Akdis CA. MicroRNAs: essential players in the regulation of inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):15-26.
- Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):453-60.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência
Messias Eustáquio Faria
E-mail: messias_eustaquio@hotmail.com