

FENOTIPAGEM CLÍNICA DA DERMATITE ATÓPICA E PERSONALIZAÇÃO TERAPÊUTICA: PERSPECTIVAS PARA UMA ABORDAGEM BASEADA EM ENDÓTIPOS INFLAMATÓRIOS

**CLINICAL PHENOTYPING OF ATOPIC DERMATITIS AND THERAPEUTIC
PERSONALIZATION: PERSPECTIVES FOR AN APPROACH BASED ON
INFLAMMATORY ENDOTYPES**

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 08/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/791396724](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/791396724)

Paola Nathaly Camacho Jimenez¹

RESUMO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória cutânea crônica e heterogênea, na qual manifestações clínicas semelhantes podem resultar de combinações distintas de disfunção de barreira, ativação imune, prurido neuroimune, suscetibilidade genética e exposições ambientais. O reconhecimento dessa heterogeneidade deslocou o campo de uma classificação baseada apenas em gravidade para modelos que integram fenótipos clínicos e endótipos moleculares. Este artigo analisa como idade de início, distribuição das lesões, trajetória da doença, sensibilização alérgica, níveis de imunoglobulina E, alterações de barreira e perfis inflamatórios podem contribuir para estratificação clínica e terapêutica. Trata-se de revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa, construída a partir de literatura científica indexada, diretrizes internacionais e documentos regulatórios consultados até setembro de 2026, sem metanálise própria ou fluxograma PRISMA. A literatura confirma um núcleo inflamatório tipo 2 compartilhado por grande parte dos pacientes, mas demonstra participação variável dos eixos TH22, TH17 e TH1 conforme idade, ancestralidade populacional, cronicidade e contexto biológico. Biomarcadores como TARC/CCL17, IL-13, IL-22, IgE, eosinófilos, LDH e assinaturas transcriptômicas apresentam potencial de estratificação e monitoramento, embora nenhum painel preditivo tenha validade suficiente para selecionar rotineiramente uma terapia individual de forma isolada. A expansão de anticorpos contra IL-4R α , IL-13 e IL-31R, além de inibidores de JAK, torna a personalização clinicamente relevante, mas ainda exige integração entre fenótipo, gravidade, comorbidades, velocidade de resposta desejada, perfil de risco e preferências do paciente. Conclui-se que a medicina de precisão na dermatite atópica está em transição: já é possível personalizar a decisão terapêutica por características clínicas e mecanismos conhecidos, enquanto a

seleção estritamente endótipo-dirigida permanece uma meta dependente de biomarcadores reprodutíveis, acessíveis e prospectivamente validados.

Palavras-chave: Dermatite Atópica; Fenótipos; Endótipos; Biomarcadores; Medicina de Precisão; Terapia-Alvo; Inflamação Tipo 2.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic and heterogeneous inflammatory skin disease in which similar clinical manifestations may arise from distinct combinations of barrier dysfunction, immune activation, neuroimmune itch, genetic susceptibility, and environmental exposures. Recognition of this heterogeneity has shifted the field from severity-only classification toward models that integrate clinical phenotypes and molecular endotypes. This article examines how age at onset, lesion distribution, disease trajectory, allergic sensitization, immunoglobulin E levels, barrier abnormalities, and inflammatory profiles may contribute to clinical and therapeutic stratification. A qualitative systematized review with narrative synthesis was conducted using indexed scientific literature, international guidelines, and regulatory documents consulted through September 2026, without a de novo meta-analysis or PRISMA flow diagram. The literature confirms a shared type 2 inflammatory core in a large proportion of patients but also shows variable participation of TH22, TH17, and TH1 axes according to age, population ancestry, chronicity, and biological context. Biomarkers such as TARC/CCL17, IL-13, IL-22, IgE, eosinophils, LDH, and transcriptomic signatures have potential for stratification and monitoring, although no predictive panel is sufficiently validated to select an individual therapy in routine practice on its own. The expansion of antibodies targeting IL-4R α , IL-13, and IL-31R, together

with JAK inhibitors, makes personalization clinically relevant, but decisions still require integration of phenotype, severity, comorbidities, desired speed of response, risk profile, and patient preferences. Precision medicine in atopic dermatitis is therefore transitional: treatment can already be individualized using clinical characteristics and known mechanisms, whereas strictly endotype-driven selection remains dependent on reproducible, accessible, prospectively validated biomarkers.

Keywords: Atopic Dermatitis; Phenotypes; Endotypes; Biomarkers; Precision Medicine; Targeted Therapy; Type 2 Inflammation.

1. INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) deixou de ser compreendida como uma entidade clínica relativamente uniforme definida apenas por eczema recorrente, xerose e prurido. A doença é hoje interpretada como uma síndrome inflamatória cutânea com múltiplos determinantes, na qual defeitos de barreira, alterações imunes, predisposição genética, microbioma, ambiente e mecanismos neuroimunes se combinam em proporções diferentes entre indivíduos. Essa mudança conceitual é relevante porque dois pacientes com o mesmo escore de gravidade podem apresentar trajetórias, comorbidades, níveis de imunoglobulina E, resposta a tratamentos e assinaturas moleculares bastante distintas. Revisões de referência descrevem a DA como uma doença complexa de forte heterogeneidade clínica e biológica, característica que explica parte da variabilidade observada na resposta terapêutica e sustenta a procura por estratégias de medicina de precisão (Weidinger et al., 2018; Bieber, 2022).

Na prática clínica, a heterogeneidade é visível desde o primeiro contato. A idade de início pode variar da primeira infância à vida adulta; o padrão morfológico e a distribuição das lesões mudam com a idade e o fototipo; há pacientes com predomínio de flexuras, face, mãos, cabeça e pescoço ou doença extensa; o curso pode ser intermitente, persistente ou recidivante; e a associação com asma, rinite, alergia alimentar, infecção cutânea, distúrbios do sono e sofrimento psicossocial não é constante. Além disso, parte dos pacientes apresenta IgE total elevada e sensibilização a alérgenos, enquanto outros exibem doença clinicamente típica sem esse perfil. Essas diferenças formam fenótipos - características observáveis - que podem ser úteis para prognóstico e organização do cuidado, mas não necessariamente identificam o mecanismo dominante que sustenta a inflamação em um indivíduo específico (Kim; Ahn, 2022; Czarnowicki et al., 2019).

O conceito de endótipo foi incorporado justamente para responder a essa limitação. Um endótipo corresponde a um subtipo definido por mecanismos biológicos subjacentes, e não apenas por aparência clínica. Na DA, propostas de endotipagem incluem predomínio de inflamação tipo 2 mediada por IL-4 e IL-13, ativação TH22, participação variável dos eixos TH17 e TH1, alterações de barreira associadas à filagrina e a lipídios epidérmicos, perfis eosinofílicos, assinaturas de quimiocinas cutâneas e, mais recentemente, agrupamentos identificados por transcriptômica, proteômica e análises multiômicas. A utilidade clínica desse conceito é intuitiva: se subgrupos biologicamente distintos puderem ser reconhecidos de modo confiável, seria possível prever curso, comorbidades e, principalmente, probabilidade de resposta a terapias dirigidas a alvos específicos. Entretanto, transformar uma classificação mecanística em ferramenta rotineira exige biomarcadores que

sejam reprodutíveis, acessíveis, custo-efetivos e prospectivamente validados (Bakker et al., 2023; Park et al., 2024).

A expansão terapêutica tornou essa discussão mais urgente. O tratamento sistêmico da DA moderada a grave deixou de depender somente de imunossuppressores convencionais e passou a incluir anticorpos monoclonais e pequenas moléculas capazes de interferir em vias específicas. Dupilumabe bloqueia a subunidade alfa do receptor de IL-4 e, conseqüentemente, a sinalização de IL-4 e IL-13; tralokinumabe e lebrikizumabe atuam sobre IL-13; nemolizumabe bloqueia o receptor alfa da IL-31; inibidores de Janus quinase modulam, por via intracelular, sinais de múltiplas citocinas relevantes. Diretrizes contemporâneas incorporam diferentes classes, reconhecendo que eficácia, rapidez de resposta, comorbidades, contraindicações e segurança precisam ser ponderadas individualmente (Davis et al., 2024; Wollenberg et al., 2025; Davis et al., 2026).

Apesar desse arsenal, a medicina de precisão em DA ainda não equivale a realizar um exame laboratorial e escolher automaticamente o medicamento correspondente. A maioria das decisões continua fundamentada na combinação de gravidade objetiva, sintomas relatados pelo paciente, impacto funcional, comorbidades, histórico terapêutico, acesso, preferência e perfil de risco. Biomarcadores como TARC/CCL17 apresentam correlação consistente com atividade da doença, mas sua capacidade de prever qual terapia será superior para um indivíduo permanece limitada. O desafio científico atual é conectar três níveis que frequentemente são estudados separadamente: o fenótipo clínico, o endótipo biológico e o desfecho terapêutico. A personalização mais útil é aquela que melhora decisões, e não simplesmente aquela que

produz classificações mais complexas (Mastrafsi et al., 2022; Park et al., 2024).

Diante desse cenário, a questão norteadora deste artigo é: de que forma a fenotipagem clínica e a identificação de endótipos inflamatórios podem contribuir para uma seleção terapêutica mais personalizada na dermatite atópica, considerando as evidências disponíveis e suas limitações? O objetivo geral é analisar a integração entre fenótipos, endótipos, biomarcadores e terapias-alvo. Como objetivos específicos, busca-se discutir a base biológica da heterogeneidade, caracterizar os principais perfis inflamatórios, examinar diferenças relacionadas à idade e a populações, avaliar biomarcadores candidatos, relacionar mecanismos a terapias disponíveis e propor um fluxo conceitual de decisão que preserve a primazia da avaliação clínica enquanto incorpora progressivamente informações moleculares.

2. METODOLOGIA

O estudo foi estruturado como revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa. A opção metodológica decorre da natureza heterogênea do objeto, que reúne estudos translacionais de biópsias cutâneas e sangue, análises transcriptômicas e proteômicas, investigações de biomarcadores, ensaios clínicos randomizados, documentos regulatórios e diretrizes terapêuticas. Foram consultadas fontes indexadas no PubMed e PubMed Central, publicações de periódicos científicos, documentos da American Academy of Dermatology (AAD), atualização EuroGuiDerm e informações regulatórias oficiais quando necessárias para contextualizar a disponibilidade de terapias. A busca foi atualizada até setembro de 2026. Foram utilizados termos em inglês e

combinações conceituais relacionadas a “atopic dermatitis”, “phenotype”, “endotype”, “biomarkers”, “precision medicine”, “Th2”, “Th17”, “Th22”, “IL-13”, “IL-31”, “JAK inhibitors”, “dupilumab”, “tralokinumab”, “lebrikizumab” e “nemolizumab”.

A seleção privilegiou revisões de alta relevância para a definição de endótipos, estudos que compararam perfis moleculares entre idades ou populações, pesquisas de agrupamento por biomarcadores, trabalhos de transcriptômica e ensaios clínicos de terapias que ilustram a translação entre mecanismo e tratamento. Também foram mantidos estudos clássicos anteriores ao recorte contemporâneo quando necessários para sustentar conceitos consolidados, como associação entre variantes de perda de função de filagrina e DA e caracterização molecular de fenótipos populacionais. Para recomendações terapêuticas, foram priorizadas diretrizes com metodologia explícita e atualizações recentes. Não foi realizada contagem artificial de registros identificados, excluídos ou incluídos, porque não houve protocolo de revisão sistemática com deduplicação e triagem auditável em plataforma bibliográfica.

A análise foi organizada por eixos: heterogeneidade clínica; barreira epidérmica; eixos inflamatórios; variação por idade e população; biomarcadores; terapias-alvo; e integração clínica. Resultados de estudos moleculares foram interpretados como evidência de padrões biológicos em grupos e não como marcadores determinísticos aplicáveis automaticamente a cada paciente. Da mesma forma, diferenças descritas entre grupos étnicos ou raciais foram tratadas com cautela, reconhecendo que categorias sociais e geográficas não equivalem a uma classificação genética individual e podem incorporar ancestralidade, exposições, acesso ao cuidado e outros determinantes. Ensaios clínicos foram utilizados para

demonstrar eficácia de classes em populações selecionadas, mas não para afirmar que determinado endótipo prediz resposta quando essa associação não foi prospectivamente validada.

A síntese não constitui metanálise e não produz estimativas combinadas próprias de eficácia ou risco. Quando são mencionadas diretrizes, ensaios clínicos ou estudos de biomarcadores, as conclusões são apresentadas segundo o desenho original e o nível de inferência permitido. Essa delimitação é especialmente importante em medicina de precisão: correlação entre um biomarcador e gravidade não equivale a capacidade preditiva; modulação de uma assinatura molecular durante o tratamento não prova que essa assinatura selecione previamente o melhor medicamento; e diferenças de média entre grupos não autorizam decisões terapêuticas baseadas apenas em idade, raça ou etnia.

3. FENÓTIPOS CLÍNICOS E HETEROGENEIDADE DA DERMATITE ATÓPICA

3.1. Fenótipo Não é Sinônimo de Mecanismo

Fenótipo corresponde ao conjunto de características observáveis de uma doença: idade de início, localização, morfologia, gravidade, curso, comorbidades e resposta histórica a intervenções. Na DA, essas variáveis são úteis porque descrevem o paciente real e podem sugerir prognóstico. Doença com início muito precoce e sensibilização alimentar, por exemplo, pode integrar uma trajetória atópica distinta daquela observada em adulto com eczema predominantemente de mãos ou cabeça e pescoço. Contudo, fenótipos semelhantes podem decorrer de mecanismos distintos e um mesmo mecanismo pode produzir manifestações diferentes.

Essa dissociação é uma das razões pelas quais a fenotipagem clínica, embora indispensável, não resolve sozinha o problema da personalização (Czarnowicki et al., 2019; Kim; Ahn, 2022).

A divisão clássica entre DA extrínseca e intrínseca exemplifica simultaneamente a utilidade e a fragilidade de categorias fenotípicas. A forma extrínseca costuma ser associada a IgE elevada e sensibilização a alérgenos, enquanto a forma intrínseca tende a apresentar IgE total dentro de faixas usuais e menor evidência de sensibilização. Estudos moleculares, entretanto, revelam sobreposição significativa de inflamação tipo 2 e outras vias entre essas categorias. Assim, a concentração de IgE pode acrescentar informação, mas não define isoladamente o mecanismo dominante nem autoriza inferir resposta a um bloqueador específico. O mesmo vale para eosinofilia, história familiar ou presença de asma: são peças de um perfil, não chaves terapêuticas determinísticas (Czarnowicki et al., 2019; Bakker et al., 2023).

A gravidade constitui outro eixo de fenotipagem, porém deve ser multidimensional. EASI e SCORAD quantificam sinais cutâneos por métodos padronizados; instrumentos relatados pelo paciente, como POEM, captam frequência de sintomas; escalas de prurido e sono mensuram domínios que podem ser desproporcionalmente importantes. Um paciente com área corporal limitada pode ter prurido noturno intenso, fissuras dolorosas ou acometimento facial com impacto funcional elevado. Por isso, a estratificação que pretende orientar tratamento não deve reduzir o fenótipo a um único escore. Modelos treat-to-target contemporâneos reforçam a necessidade de combinar medidas objetivas e objetivos relevantes para o paciente ao decidir manter, modificar ou escalar terapias (De Bruin-Weller et al., 2021).

A trajetória temporal também acrescenta informação. Fenótipos de início infantil podem regredir, persistir ou evoluir com outras doenças atópicas, enquanto casos de início adulto apresentam distribuição e associações distintas. A cronicidade modifica o microambiente cutâneo, o grau de liquenificação e a composição relativa de vias imunes. Em outras palavras, o próprio tempo de doença pode alterar o endótipo observado. Esse ponto desafia classificações estáticas: um paciente pode migrar entre estados moleculares conforme fase, tratamento, infecção, exposição e controle da barreira. A personalização, portanto, deve ser longitudinal e considerar que o perfil relevante hoje pode não representar toda a história biológica da doença.

Quadro 1. Dimensões de fenotipagem clínica relevantes para personalização na dermatite atópica

Dimensão	Exemplos de informação clínica	Utilidade potencial	Limitação
Idade de início e fase da vida	Primeira infância, adolescência, início adulto, persistência ou recorrência.	Ajuda a contextualizar trajetória, comorbidades e padrões moleculares associados à idade.	Não prediz isoladamente qual terapia será superior.
Distribuição e morfologia	Flexural, facial, cabeça/pescoço, mãos, doença extensa, liquenificação, lesões papulares.	Orienta diagnóstico diferencial, impacto funcional e tratamento tópico/local.	Fenótipos morfológicos podem compartilhar mecanismos e mudar ao longo do tempo.

Gravidade e sintomas	EASI, SCORAD, IGA, POEM, prurido, sono, qualidade de vida.	Define necessidade de escalonamento e metas de controle.	Um escore não captura toda a experiência do paciente.
Atopia associada	Asma, rinite, alergia alimentar, conjuntivite, sensibilização.	Pode favorecer escolha que também trate comorbidades ou influencie segurança.	Comorbidade não é equivalente a endótipo cutâneo.
Perfil alérgico/lab oratorial	IgE total, eosinófilos, sensibilização específica.	Complementa caracterização e alguns prognósticos.	Baixa especificidade e capacidade preditiva terapêutica limitada.
Histórico terapêutico	Resposta, falha, intolerância, adesão, preferências.	É determinante prático da escolha personalizada.	Pode refletir dose, adesão, acesso e não apenas biologia.

Fonte: elaboração própria a partir da literatura revisada.

3.2. Barreira Epidérmica Como Componente Endótipo-Específico

A barreira epidérmica participa tanto da iniciação quanto da perpetuação da DA. Variantes de perda de função de FLC constituem um dos exemplos mais robustos de predisposição genética, associando deficiência de filagrina a maior vulnerabilidade da barreira em determinados grupos. Entretanto, apenas uma parcela dos pacientes carrega essas variantes, e redução funcional de proteínas de diferenciação epidérmica também pode ocorrer secundariamente à inflamação. Citocinas tipo 2, especialmente IL-4 e IL-13, interferem na expressão de componentes da barreira, criando

um ciclo no qual inflamação piora a barreira e a barreira alterada aumenta exposição a irritantes, alérgenos e microrganismos. Essa bidirecionalidade impede uma divisão simplista entre “doença da barreira” e “doença imune” (Palmer et al., 2006; Weidinger et al., 2018).

Do ponto de vista de endótipos, a barreira pode ser caracterizada por combinações de genética, expressão de proteínas, composição lipídica e marcadores obtidos da camada córnea. Crianças com DA de início precoce apresentam alterações inflamatórias e lipídicas que não reproduzem exatamente o padrão de adultos com doença crônica, indicando que o defeito de barreira também varia com idade e estágio (Brunner et al., 2018). Essas diferenças são relevantes porque intervenções de base - hidratação, redução de irritantes e tratamento tópico anti-inflamatório - permanecem necessárias mesmo quando se inicia terapia sistêmica. Bloquear uma citocina não elimina automaticamente fatores ambientais, colonização microbiana ou danos mecânicos provocados pelo ciclo prurido-coçadura.

A filagrina ilustra ainda uma regra central da medicina de precisão: um marcador causal ou predisponente não é necessariamente um marcador preditivo de tratamento. Conhecer uma variante de FLG pode ajudar a compreender risco e biologia, mas não existe base para selecionar rotineiramente um biológico apenas a partir desse dado. A utilidade clínica de um biomarcador depende da pergunta. Marcadores diagnósticos, prognósticos, de gravidade, farmacodinâmicos e preditivos têm requisitos diferentes. Para personalização terapêutica, o padrão-ouro seria demonstrar que um teste realizado antes do tratamento modifica de maneira

reprodutível a probabilidade relativa de resposta entre opções terapêuticas. Essa evidência ainda é incompleta na DA.

4. ENDÓTIPOS INFLAMATÓRIOS: DO NÚCLEO TIPO 2 ÀS ASSINATURAS MISTAS

4.1. Inflamação Tipo 2 Como Eixo Central

A ativação tipo 2 constitui o núcleo imunológico mais consistente da DA. IL-4 e IL-13 influenciam diferenciação de linfócitos, quimiocinas, função de queratinócitos, produção de IgE e integridade de barreira. A eficácia clínica do dupilumabe, que bloqueia IL-4R α e reduz sinalização de IL-4/IL-13, forneceu validação terapêutica desse eixo. Estudos de biópsias também demonstraram que o bloqueio de IL-4R α modifica a assinatura molecular da pele e reduz componentes do transcriptoma associado à doença, conectando mecanismo, biomarcador farmacodinâmico e resposta clínica (Hamilton et al., 2014; Simpson et al., 2016).

O fato de uma via ser central não significa que todos os pacientes sejam biologicamente idênticos. A intensidade da assinatura tipo 2 varia, assim como sua relação com IL-22, IL-17, interferons, eosinófilos e quimiocinas. Estudos de agrupamento sérico demonstraram múltiplos clusters em pacientes com DA grave, incluindo perfis dominados por quimiocinas de homing cutâneo e IL-1R1, combinações TH1/TH2/TH17, perfis TH2/TH22 e subgrupos com menor assinatura eosinofílica. A reprodução parcial desses clusters em coortes independentes oferece evidência de que a heterogeneidade não é apenas ruído analítico, embora ainda falte converter esses agrupamentos em decisões terapêuticas validadas (Bakker et al., 2021).

A IL-13 merece destaque porque participa intensamente da inflamação cutânea e tornou-se alvo independente. Tralokinumabe e lebrikizumabe, por mecanismos de ligação distintos, demonstraram eficácia em ensaios de fase 3 de DA moderada a grave, confirmando que a interferência seletiva em IL-13 pode controlar doença em uma proporção relevante de pacientes (Wollenberg et al., 2021; Silverberg et al., 2023). Contudo, ainda não há um teste de rotina que permita afirmar previamente que um indivíduo terá resposta superior ao bloqueio seletivo de IL-13 em comparação com IL-4R α . A presença de uma via biologicamente plausível e de uma droga eficaz não completa, por si só, o circuito da medicina de precisão.

O conceito de “tipo 2 alto” é, portanto, útil como arquitetura fisiopatológica, mas ainda amplo. IgE elevada e eosinofilia podem coexistir com inflamação tipo 2, porém são marcadores indiretos e não equivalem à medição da atividade tecidual de IL-4/IL-13. Alguns pacientes com IgE normal exibem expressão cutânea tipo 2 importante. Da mesma forma, biomarcadores séricos podem não refletir perfeitamente o microambiente da pele. O futuro da endotipagem provavelmente dependerá de painéis que integrem compartimentos - sangue, pele e medidas não invasivas - em vez de um único marcador periférico.

4.2. TH22, TH17 e TH1: Variação por Idade e População

A via TH22, marcada entre outros elementos por IL-22 e proteínas associadas à hiperplasia epidérmica, aparece de forma recorrente na DA e frequentemente acompanha o eixo tipo 2. Sua intensidade pode contribuir para espessamento e remodelamento da epiderme em doença crônica. A participação TH17 é mais variável e ajuda a

diferenciar alguns subgrupos. Em um estudo comparativo clássico, pacientes asiáticos apresentaram forte componente TH2 combinado a maior polarização TH17/TH22 e características epidérmicas que se aproximavam parcialmente de padrões observados na psoríase, sem que isso transformasse a DA asiática em psoríase (Noda et al., 2015). A principal contribuição desse achado é demonstrar que a mesma categoria diagnóstica pode conter composições imunológicas distintas.

Em pacientes afro-americanos estudados nos Estados Unidos, Sanyal et al. (2019) descreveram predominância TH2/TH22 com atenuação relativa das vias TH1/TH17 em comparação com pacientes euro-americanos. Esses resultados são importantes, mas não devem ser transformados em algoritmo racial de prescrição. “Raça” e “etnia” são categorias imperfeitas para inferir biologia individual, e grupos populacionais reúnem heterogeneidade genética, ambiental e socioeconômica substancial. O uso responsável dessas evidências consiste em ampliar representatividade de pesquisas e reconhecer que estudos derivados majoritariamente de uma população podem não capturar todo o espectro molecular da doença. A decisão individual deve permanecer baseada no paciente, não em estereótipos populacionais.

A idade é outro determinante. Crianças com DA de início muito precoce apresentam forte ativação TH2, mas também expressão acentuada de marcadores TH17 e TH22, além de particularidades de metabolismo lipídico e barreira. Estudos de Esaki et al. (2016) e Brunner et al. (2018) mostraram que a doença pediátrica recém-iniciada não é simplesmente uma versão menor da DA adulta crônica. Com o tempo, a composição imune pode se modificar. Esse dinamismo tem implicação metodológica: biomarcadores precisam

ser validados por faixa etária e estágio de doença; extrapolar um limiar sérico ou assinatura adulta para crianças pode produzir classificação inadequada.

A via TH1 costuma ser menos proeminente na fase aguda e pode ganhar importância relativa em doença crônica, mas seu papel não é uniforme. Em vez de imaginar quatro caixas independentes - TH1, TH2, TH17 e TH22 -, é mais realista pensar em eixos quantitativos que coexistem. Um paciente pode ser fortemente tipo 2 e simultaneamente apresentar sinal TH22 elevado; outro pode ter componente TH17 mais expressivo; um terceiro pode transitar entre perfis conforme tratamento. Essa visão contínua combina melhor com resultados multiômicos e evita que o termo “endótipo” seja usado como etiqueta rígida.

Quadro 2. Principais eixos biológicos discutidos na endotipagem da dermatite atópica

Eixo/endótipo	Mediadores/indicadores frequentemente estudados	Associações descritas	Implicação terapêutica atual
Tipo 2 predominante	IL-4, IL-13, CCL17/TARC, CCL22, IgE, eosinófilos.	Núcleo comum da DA; barreira comprometida, inflamação e atopia em graus variáveis.	Alvos validados incluem IL-4Rα e IL-13; biomarcadores ainda não selecionam rotineiramente entre opções.

TH22 associado	IL-22, S100 e sinais de hiperplasia epidérmica.	Frequentemente acompanha tipo 2; pode ser acentuado em doença crônica e alguns grupos.	Valor principalmente mecanístico; não há seleção rotineira específica por IL-22.
TH17 aumentado /misto	IL-17A, IL-19, CCL20 e assinaturas relacionadas.	Mais evidente em alguns fenótipos asiáticos e na DA pediátrica precoce.	Relevância para estratificação em estudo; não constitui marcador isolado de escolha terapêutica.
TH1 variável	IFN- γ , CXCL9/CXCL10 e vias relacionadas.	Participação variável, com maior expressão em alguns contextos crônicos.	Sem algoritmo clínico baseado em TH1 para DA de rotina.
Neuroimune/prurítico	IL-31, TSLP e interação com neurônios sensoriais.	Prurido intenso, sono prejudicado e ciclo prurido-coçadura.	Bloqueio de IL-31R é alvo terapêutico validado em agentes como nemolizumabe.
Barreira predominante	FLG, proteínas de diferenciação, lipídios, NMF.	Maior perda transepidérmica de água, xerose e exposição a irritantes/alérgenos.	Reforça tratamento de barreira; ainda não existe terapia sistêmica escolhida apenas por genótipo de barreira.

Fonte: elaboração própria a partir da literatura revisada.

4.3. Endótipo Neuroimune e Prurido

Prurido é o sintoma cardinal da DA e não pode ser explicado apenas por intensidade visual do eczema. Citocinas e alarminas interagem

com terminações sensoriais, gerando um eixo neuroimune em que inflamação, percepção de coceira, coçadura e dano de barreira se retroalimentam. IL-31 ocupa posição relevante nessa rede e seu receptor tornou-se alvo farmacológico. Ensaios ARCADIA demonstraram eficácia de nemolizumabe associado a terapia tópica em adolescentes e adultos com DA moderada a grave, e a incorporação do agente em diretrizes recentes reforça a importância clínica de vias diretamente relacionadas ao prurido (Silverberg et al., 2024; Wollenberg et al., 2025).

O endótipo prurítico, entretanto, não deve ser reduzido a uma única citocina. Intensidade de coceira depende de inflamação cutânea, integridade de barreira, sensibilização neural, sono, estresse e aprendizagem comportamental. A utilidade de um alvo como IL-31R mostra que sintomas podem revelar circuitos mecanísticos específicos, mas a avaliação clínica continua necessária. Em um paciente cujo principal objetivo é redução rápida de prurido e recuperação do sono, a velocidade de resposta torna-se uma dimensão de personalização tão importante quanto a classificação imunológica. Essa lógica aproxima endótipo de decisão concreta: mecanismos importam quando ajudam a atender prioridades do paciente com segurança.

5. BIOMARCADORES E FERRAMENTAS DE ENDOTIPAGEM

5.1. TARC/CCL17 e Marcadores Séricos

Entre os biomarcadores estudados na DA, TARC/CCL17 é um dos que apresentam associação mais consistente com gravidade clínica. Essa quimiocina relacionada ao recrutamento de células tipo 2 tende a acompanhar atividade da doença em diferentes estudos e já é

utilizada em alguns contextos nacionais para monitoramento. Revisões críticas destacam TARC/CCL17 como candidato de maior robustez entre marcadores séricos, mas também apontam limitações: sua concentração pode variar com idade, método laboratorial e condições concomitantes, e correlação com gravidade não significa capacidade de prever qual terapia será mais eficaz (Mastrafsi et al., 2022; Bakker et al., 2023; Park et al., 2024).

Outros candidatos incluem CCL22/MDC, CCL27/CTACK, IL-13, IL-22, IL-31, periostina, LDH, proteínas SCCA, eosinófilos e IgE. Alguns refletem inflamação tipo 2, outros remodelamento, dano tecidual ou ativação epidérmica. A multiplicidade é ao mesmo tempo uma oportunidade e um problema. Um marcador altamente sensível à atividade pode ser pouco específico; um marcador mecanisticamente elegante pode exigir técnica cara; um valor sérico pode não refletir o tecido-alvo. Por isso, a tendência contemporânea é abandonar a busca por um “biomarcador mágico” e testar painéis capazes de representar diferentes dimensões da doença.

O estudo de Bakker et al. (2021) é ilustrativo porque utilizou um painel amplo e análise não supervisionada para identificar clusters moleculares em DA grave. A possibilidade de reproduzir parte dos agrupamentos e reduzir um modelo a um subconjunto de marcadores sugere que a endotipagem baseada em sangue é tecnicamente plausível. Contudo, plausibilidade analítica é apenas uma etapa. Para impacto clínico, seria necessário demonstrar em estudo prospectivo que classificar o paciente antes do tratamento melhora desfechos em comparação com a decisão clínica convencional, seja por aumentar resposta, reduzir eventos adversos, evitar tentativa e erro ou reduzir custos.

5.2. Transcriptômica, Proteômica e Integração Multiômica

Transcriptômica de pele e sangue ampliou a resolução dos endótipos. Em estudo integrando RNA-seq de pele e células mononucleares do sangue periférico, Sekita et al. (2023) relacionaram características clínicas específicas a módulos moleculares e identificaram heterogeneidade longitudinal entre pacientes. Esse tipo de desenho é relevante porque abandona a ideia de um único retrato molecular e busca acompanhar trajetória. O objetivo de uma medicina de precisão madura não é apenas classificar, mas antecipar como o sistema biológico se comportará sob tratamento e ao longo do tempo.

A proteômica acrescenta outro nível, medindo produtos efetores mais próximos da atividade funcional. Tecnologias multiplexadas permitem avaliar dezenas ou centenas de proteínas em pequena quantidade de amostra. Em paralelo, métodos de coleta cutânea menos invasivos, como tape stripping, tornam possível repetir amostragens sem biópsias seriadas. Essas abordagens podem ser particularmente úteis em crianças, nas quais a invasividade limita estudos mecanísticos. O desafio é padronizar coleta, processamento, plataformas, normalização e valores de referência. Sem padronização, dois laboratórios podem produzir assinaturas não diretamente comparáveis.

A integração multiômica combina transcriptoma, proteoma, genoma, epigenética, lipidoma, metaboloma e microbioma. Em teoria, ela pode capturar a DA como sistema: predisposição genética, barreira, inflamação e ambiente. Na prática, aumenta dimensionalidade, custo e risco de sobreajuste. Modelos com centenas de variáveis podem discriminar grupos na amostra original

e falhar em populações externas. Portanto, a qualidade de uma assinatura de endótipo depende menos da sofisticação matemática isolada e mais da validação externa, reprodutibilidade, generalização entre idades e ancestralidades e capacidade de alterar uma decisão clínica relevante (Park et al., 2024).

5.3. Biomarcador de Gravidade Não é Biomarcador Preditivo

A distinção entre categorias de biomarcador é essencial. Um biomarcador de gravidade acompanha intensidade da doença; um farmacodinâmico muda quando uma via é inibida; um prognóstico estima curso independentemente da terapia; um preditivo identifica diferença de efeito entre tratamentos. Na literatura da DA, grande parte dos candidatos possui evidência de correlação com gravidade ou resposta global, mas poucos demonstram interação tratamento-biomarcador capaz de orientar escolha entre alternativas. Assim, observar queda de TARC durante uma terapia eficaz mostra monitoramento de atividade, mas não prova que TARC basal elevado indique que aquele medicamento será superior a outro.

Esse ponto previne uma armadilha recorrente da medicina de precisão: confundir explicação mecanística com utilidade clínica. IL-13 é um alvo biologicamente validado, e bloqueadores de IL-13 funcionam. Ainda assim, medir IL-13 antes do tratamento não é prática estabelecida para escolher tralokinumabe ou lebrikizumabe. Similarmente, uma assinatura eosinofílica pode identificar subgrupos em transcriptoma sanguíneo, mas sua conversão em algoritmo exige ensaios desenhados para testar tratamento diferencial. Até que isso ocorra, biomarcadores devem complementar, e não substituir, fenótipo, gravidade e julgamento clínico (Bakker et al., 2023).

Quadro 3. Biomarcadores candidatos e nível atual de utilidade clínica

Biomarcador/ abordagem	O que pode refletir	Utilidade mais sustentada hoje	Lacuna para medicina de precisão
TARC/CCL17	Atividade inflamatória tipo 2 e recrutamento cutâneo.	Correlação com gravidade e acompanhamento em alguns contextos.	Predição comparativa entre terapias ainda insuficiente.
IgE total/específica	Atopia e sensibilização.	Caracterização fenotípica e avaliação alérgica quando clinicamente indicada.	Baixa especificidade para atividade e seleção terapêutica.
Eosinófilos	Inflamação eosinofílica sistêmica.	Contexto atópico e segurança/monitoramento em situações específicas.	Não seleciona de forma confiável uma classe de DA.
IL-13/IL-22/IL-31 e quimiocinas	Atividade de vias mecánísticas específicas.	Pesquisa translacional e compreensão de endótipos.	Ensaios padronizados e valores de corte clínicos ainda limitados.
LDH/SCCA/perioxistina	Dano, atividade epidérmica ou resposta tipo 2.	Associação com gravidade em estudos selecionados.	Especificidade e padronização insuficientes.

Transcriptômica/proteômica	Assinaturas de múltiplas vias e clusters de pacientes.	Descoberta e refinamento de endótipos.	Custo, padronização, validação externa e integração ao fluxo clínico.
Tape stripping e amostras não invasivas	Expressão cutânea sem biópsia convencional.	Grande potencial para monitoramento repetido e pediatria.	Protocolos, plataformas e limiares ainda em evolução.

Fonte: elaboração própria a partir da literatura revisada.

6. PERSONALIZAÇÃO TERAPÊUTICA NA ERA DAS TERAPIAS-ALVO

6.1. Tratamento de Base e Fenótipo Clínico Continuam Centrais

A existência de terapias-alvo não reduz a importância do cuidado de base. Hidratação, redução de irritantes, educação para tratamento, uso adequado de corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina e outros agentes tópicos permanecem componentes estruturais conforme gravidade e localização. Diretrizes da AAD recomendam fortemente várias modalidades tópicas para adultos e, em 2026, atualizaram também recomendações pediátricas. A escolha local já é uma forma de personalização fenotípica: áreas sensíveis, espessura da lesão, idade e preferência influenciam veículo e classe (Sidbury et al., 2023; Davis et al., 2026).

O escalonamento sistêmico é considerado quando a doença permanece inadequadamente controlada, há impacto importante ou terapia tópica é insuficiente ou impraticável. Nesse ponto, personalização envolve mais do que mecanismo molecular. Comorbidades atópicas podem favorecer uma terapia com benefício

em múltiplos órgãos; histórico de conjuntivite, risco infeccioso, gestação, idade, necessidade de início rápido, preferência por injeção versus comprimido e capacidade de monitoramento laboratorial modificam a escolha. Diretrizes americanas e europeias oferecem várias opções, mas não as organizam por um único ranking universal porque a relação benefício-risco depende do contexto individual (Davis et al., 2024; Wollenberg et al., 2025).

6.2. Bloqueio de IL-4R α e IL-13: Personalização Dentro do Eixo Tipo 2

Dupilumabe foi decisivo para validar terapeuticamente o eixo IL-4/IL-13. Ensaios SOLO 1 e SOLO 2 demonstraram melhora de sinais, prurido e qualidade de vida em adultos com DA moderada a grave, estabelecendo um novo padrão para terapia sistêmica dirigida (Simpson et al., 2016). Além da eficácia clínica, análises moleculares mostraram reversão parcial da assinatura da doença com bloqueio de IL-4R α (Hamilton et al., 2014). Na personalização, seu perfil pode ser particularmente atraente quando há comorbidades tipo 2 tratáveis pelo mesmo mecanismo, mas decisões precisam considerar eventos como conjuntivite e particularidades individuais.

O bloqueio seletivo de IL-13 amplia possibilidades dentro do mesmo macroendótipo. Tralokinumabe demonstrou eficácia e manutenção de resposta nos estudos ECZTRA 1 e 2, enquanto lebrikizumabe demonstrou benefício nos ensaios ADvocate 1 e 2 (Wollenberg et al., 2021; Silverberg et al., 2023). A existência de diferentes agentes contra o eixo tipo 2 cria uma pergunta típica da medicina de precisão: quais pacientes se beneficiam mais de bloqueio compartilhado IL-4/IL-13 versus IL-13 seletivo? No momento, a resposta é predominantemente clínica, baseada em

indicação, idade, comorbidades, segurança, disponibilidade e experiência; biomarcadores preditivos comparativos ainda não estão estabelecidos.

O futuro pode mudar essa situação se estudos prospectivos identificarem assinaturas que modifiquem resposta diferencial. Por exemplo, perfis de quimiocinas, transcriptoma cutâneo ou marcadores de barreira poderiam, em tese, separar pacientes com forte dependência de IL-13 daqueles com circuitos mais amplos. Contudo, qualquer algoritmo precisará ser validado frente às opções reais e demonstrar ganho incremental sobre variáveis clínicas simples. Um teste molecular caro que reproduza a mesma decisão obtida por história, comorbidades e preferência terá pouco valor prático.

6.3. Inibidores de JAK: Amplitude de Vias, Rapidez e Estratificação de Risco

Inibidores de JAK representam uma estratégia diferente: em vez de neutralizar uma citocina extracelular específica, interferem na sinalização intracelular utilizada por múltiplos mediadores. Upadacitinibe e abrocitinibe demonstraram eficácia em ensaios de fase 3 e podem produzir melhora rápida de prurido e sinais em parte dos pacientes (Simpson et al., 2020; Guttman-Yassky et al., 2021). Essa amplitude pode ser vantajosa em doença biologicamente complexa, mas também exige atenção a segurança, interações, triagem e monitoramento, conforme rótulos e diretrizes.

A personalização com JAK não depende de um “endótipo JAK”, porque essas quinases participam de múltiplas vias. Em vez disso, a escolha combina necessidade de rapidez, gravidade, preferência por

via oral e perfil de risco. Idade avançada, antecedentes de eventos trombóticos ou cardiovasculares, infecções recorrentes, neoplasia e outros fatores relevantes precisam ser ponderados segundo regulamentação e recomendações locais. Assim, medicina de precisão inclui também medicina de segurança: selecionar a terapia não apenas por probabilidade de eficácia, mas pelo equilíbrio individual entre benefício, risco e monitorabilidade.

A comparação entre biológicos e JAK ilustra por que um algoritmo puramente molecular seria incompleto. Dois pacientes com assinatura tipo 2 semelhante podem escolher estratégias diferentes porque um prioriza velocidade de alívio e aceita monitoramento laboratorial, enquanto outro prefere um perfil de imunomodulação mais seletiva ou possui fatores de risco que tornam determinada classe menos atraente. Personalização genuína combina biologia e valores do paciente, e não reduz a pessoa a um painel de citocinas.

6.4. IL-31R e o Fenótipo Dominado por Prurido

Nemolizumabe acrescenta uma dimensão particularmente interessante ao paradigma endótipo-dirigido porque seu alvo, IL-31R α , conecta inflamação e prurido neuroimune. Nos estudos ARCADIA 1 e 2, o agente associado a terapia tópica melhorou desfechos clínicos em adolescentes e adultos com DA moderada a grave (Silverberg et al., 2024). A atualização EuroGuiDerm de 2025 e a diretriz pediátrica AAD de 2026 incorporam o medicamento entre opções contemporâneas, respeitando indicações regulatórias e faixas etárias aplicáveis em cada jurisdição (Wollenberg et al., 2025; Davis et al., 2026).

Esse exemplo mostra como sintomas podem funcionar como fenótipo de priorização. Um paciente cujo principal fardo é prurido incapacitante e perda de sono pode valorizar mecanismos com efeito direto nesse circuito, mas isso não significa que “prurido alto” seja biomarcador validado para superioridade comparativa de nemolizumabe. A decisão ainda deve considerar extensão do eczema, tratamentos prévios, acesso e segurança. O passo seguinte da pesquisa seria testar se marcadores de IL-31 ou assinaturas neuroimunes predizem diferencialmente resposta e se essa informação melhora decisões em comparação com a avaliação clínica de prurido.

Quadro 4. Relação entre mecanismos terapêuticos e personalização clínica

Classe/estratégia	Alvo predominante	Força da conexão mecanística	Variáveis clínicas para personalização	Limite atual de endotipagem
Dupilumabe	IL-4R α , bloqueando IL-4/IL-13.	Validação robusta do eixo tipo 2.	Comorbidades tipo 2, idade/indicação, histórico ocular, preferência e acesso.	Não há marcador laboratorial rotineiro que selecione previamente “respondedores”.
Tralokinumabe / lebrikizumabe	IL-13.	Validação do papel de IL-13 em DA.	Perfil clínico, faixa etária aprovada, tolerabilidade, disponibilidade.	IL-13 sérica/tecidual ainda não é teste seletor padronizado.

Nemolizumabe	IL-31R α .	Conexão entre neuroinflamação e prurido.	Carga de prurido/sono, gravidade global e elegibilidade regulatória.	Fenótipo prurítico não equivale a biomarcador preditivo validado.
Upadacitinibe / abrocitinibe	JAK1 predominante; modulação de múltiplas citocinas.	Amplitude de sinalização e eficácia rápida em ensaios.	Necessidade de rapidez, via oral, risco infeccioso/cardiovascular/trombótico e monitoramento.	Sem “endótipo JAK” específico; decisão é fortemente clínico-risco.
Terapia tópica e barreira	Inflamação local e restauração de barreira.	Essencial em todos os endótipos, em graus diferentes.	Localização, idade, veículo, adesão, sensibilidade da área e gravidade.	Endotipagem não substitui manejo tópico individualizado.

Fonte: elaboração própria a partir da literatura revisada.

7. INTEGRAÇÃO ENTRE FENÓTIPO, ENDÓTIPO E DECISÃO TERAPÊUTICA

Uma abordagem prática pode ser construída em camadas. A primeira camada é diagnóstica: confirmar DA e excluir imitadores quando apresentação é atípica. A segunda é fenotípica: documentar idade de início, distribuição, gravidade objetiva, prurido, sono, qualidade de vida, infecções, comorbidades e trajetória terapêutica. A terceira é de risco e preferência: avaliar contraindicações, condições que alteram segurança, necessidade de rapidez, acesso e preferência por via de administração. Apenas então a informação

endótipo-biomarcador deve ser adicionada quando estiver disponível e tiver potencial de mudar uma decisão. Essa sequência evita o uso de testes sofisticados para substituir fundamentos clínicos.

Propõe-se, como síntese conceitual deste artigo, a Matriz FEP-DA - Fenótipo, Endótipo e Personalização na Dermatite Atópica. Trata-se de uma estrutura não validada, destinada a organizar raciocínio e pesquisa, e não de um escore clínico. O componente F reúne dados observáveis e metas; o componente E reúne mecanismos e biomarcadores com nível de evidência; o componente P integra eficácia provável, segurança, comorbidades, rapidez, preferências e viabilidade. A decisão é tomada apenas quando os três níveis são coerentes. Se um biomarcador não possui validação preditiva, ele pode informar o componente E sem determinar o componente P.

A matriz também distingue “personalização disponível hoje” de “personalização futura”. Hoje, é possível escolher entre classes segundo idade, gravidade, prurido, comorbidades, perfil de risco e preferência, utilizando a biologia conhecida para compreender mecanismos. No futuro, a meta é adicionar painéis capazes de estimar resposta individual comparativa. Essa distinção é importante porque evita duas posições extremas: afirmar que medicina de precisão já está plenamente implantada ou, ao contrário, considerar que nada é personalizável até existir um teste molecular perfeito.

O acompanhamento longitudinal completa o modelo. A resposta deve ser medida em múltiplos domínios, não apenas por redução de lesões. Consensos treat-to-target sugerem reavaliar sinais e medidas relatadas pelo paciente em momentos definidos para decidir continuação ou modificação da terapia (De Bruin-Weller et al., 2021).

Em uma perspectiva endótipo-dirigida, futuros protocolos poderão adicionar biomarcadores seriados, mas seu uso precisa demonstrar que muda conduta e melhora desfechos. Um marcador que cai após tratamento, mas não muda decisão, pode ser cientificamente interessante sem ser clinicamente necessário.

A adesão merece lugar explícito na personalização. Falha terapêutica aparente pode decorrer de aplicação insuficiente, dificuldade de acesso, medo de corticosteroides, regime incompatível com rotina, efeitos adversos ou expectativas irrealistas. Antes de concluir que um endótipo é refratário, deve-se examinar se a intervenção foi realmente utilizada de forma adequada. Essa etapa é especialmente relevante quando se compara terapia tópica, biológica e oral: complexidade operacional e aceitação podem determinar efetividade no mundo real tanto quanto mecanismo molecular.

Quadro 5. Matriz FEP-DA: proposta conceitual para organizar a personalização

Camada	Perguntas centrais	Exemplos de dados	Como influencia a decisão
F – Fenótipo	Como a doença se manifesta e qual é o fardo prioritário?	EASI/SCORAD, POEM, prurido, sono, localização, idade de início, comorbidades, infecção, trajetória.	Define gravidade, metas, urgência, tratamento local e necessidade de escalonamento.
E – Endótipo	Quais mecanismos parecem predominantes e qual é a	Tipo 2, TH22/TH17/TH1, barreira, IL-31, TARC, eosinófilos, transcriptoma/prot	Contextualiza mecanismo e pode futuramente prever resposta; hoje raramente

	qualidade da evidência?	eoma quando disponíveis.	determina sozinho a escolha.
P – Personalização	Qual opção oferece melhor equilíbrio para este paciente?	Eficácia esperada, rapidez, segurança, idade, gestação, comorbidades, monitoramento, via, acesso e preferência.	Seleciona entre opções aprovadas e estabelece plano de monitoramento e metas.
Reavaliação	A meta foi atingida e o plano continua apropriado?	Mudança objetiva, sintomas, qualidade de vida, eventos adversos, adesão; biomarcadores quando clinicamente úteis.	Mantém, otimiza, troca ou interrompe tratamento com decisão compartilhada.

Fonte: elaboração própria. A Matriz FEP-DA é uma proposta conceitual não validada para organização do raciocínio clínico e da pesquisa.

8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese da literatura permite uma primeira conclusão robusta: a DA não corresponde a uma única doença molecular. Estudos de fenotipagem, biópsia, sangue e multiômica convergem para um núcleo tipo 2 associado a combinações variáveis de outros eixos. A heterogeneidade está presente entre grupos e dentro do mesmo grupo, além de se modificar com idade, cronicidade e tratamento. Essa constatação enfraquece abordagens “one-size-fits-all”, mas não significa que cada paciente já possa ser encaixado em um endótipo terapêutico validado. A translação entre heterogeneidade e decisão está em estágio intermediário (Czarnowicki et al., 2019; Park et al., 2024).

A segunda conclusão é que idade e população ajudam a explicar parte da variabilidade, mas funcionam como modificadores de probabilidade, não como substitutos de medição individual. Padrões TH17/TH22 mais pronunciados foram descritos em coortes asiáticas; atenuação TH17/TH1 com predomínio TH2/TH22 em coortes afro-americanas; e forte participação TH17/TH22 em DA pediátrica precoce (Noda et al., 2015; Sanyal et al., 2019; Brunner et al., 2018). Esses achados justificam diversidade em estudos e validação por subgrupos, mas não sustentam prescrição baseada apenas em identidade racial ou nacional. A medicina de precisão deve reduzir generalizações, não criar novas generalizações.

A terceira conclusão é que biomarcadores já acrescentam valor científico e, em alguns casos, clínico, mas a lacuna preditiva permanece. TARC/CCL17 é o exemplo mais consistente de correlação com gravidade. Clusters séricos reproduzíveis e assinaturas transcriptômicas mostram que endótipos mensuráveis existem. Entretanto, a pergunta decisiva para selecionar tratamento é relativa: “este perfil responde melhor a A do que a B?”. A maioria dos estudos ainda responde a perguntas como “este marcador está aumentado?”, “correlaciona-se com gravidade?” ou “muda após tratamento?”. São etapas necessárias, porém diferentes (Bakker et al., 2021; Bakker et al., 2023; Sekita et al., 2023).

A quarta conclusão decorre do sucesso das terapias-alvo. Bloqueio de IL-4R α , IL-13 e IL-31R e modulação de JAK demonstram que múltiplos nós da rede podem ser terapeuticamente eficazes. Isso confirma mecanismos, mas também cria competição entre opções. Quando várias terapias funcionam em populações parcialmente sobrepostas, a ausência de biomarcadores comparativos torna mais importante a personalização clínica baseada em segurança,

comorbidade e preferência. Paradoxalmente, quanto maior o arsenal, maior a necessidade de estratificação - e maior o custo da tentativa e erro.

Do ponto de vista prático, a personalização já é possível sem testes ômicos. Um paciente com doença grave, asma tipo 2, preferência por biológico e baixo interesse em monitoramento laboratorial pode ter perfil de escolha diferente de outro com necessidade de resposta muito rápida, preferência por terapia oral e ausência de fatores de risco relevantes. Essas decisões são personalizadas porque incorporam contexto individual. A endotipagem molecular adicionará valor quando conseguir refinar esse processo de forma mensurável, especialmente nos cenários em que duas opções são clinicamente equivalentes.

A heterogeneidade de resposta também obriga a abandonar a ideia de “falha de classe” automática. Falha a um agente pode refletir mecanismo residual, dose, adesão, duração insuficiente, complicação diagnóstica ou endótipo não coberto pelo alvo. Estudos de transcriptoma mostram que mesmo após melhora clínica podem permanecer assinaturas residuais diferentes da pele saudável. Isso sugere que controle clínico e normalização molecular não são sinônimos e levanta questões sobre modificação de doença, duração de terapia e risco de recaída. Porém, ainda não está estabelecido que perseguir normalização molecular, além de metas clínicas, melhore desfechos.

A segurança constitui parte intrínseca do endótipo terapêutico, mesmo que não seja endótipo inflamatório. Características do hospedeiro - idade, infecções, risco cardiovascular, gestação, doença ocular, comorbidades e uso de outras medicações - alteram a

utilidade relativa de cada classe. Uma medicina de precisão centrada somente em citocinas seria biologicamente sofisticada e clinicamente incompleta. Diretrizes contemporâneas preservam essa visão integrativa, oferecendo recomendações por classe e circunstância, não por um único biomarcador (Davis et al., 2024; Wollenberg et al., 2025).

Outra questão é equidade. Tecnologias multiômicas podem ampliar conhecimento, mas também aumentar desigualdade se estiverem disponíveis apenas em centros de alta complexidade. Para serem clinicamente transformadoras, assinaturas precisam ser convertidas em ensaios simples, estáveis e economicamente viáveis. É possível que o produto final da pesquisa de alta dimensionalidade seja um painel pequeno de proteínas ou uma combinação de dois ou três marcadores com variáveis clínicas. A sofisticação deve estar na descoberta; o uso cotidiano precisa ser pragmático.

A literatura também evidencia necessidade de padronizar desfechos. Estudos que usam diferentes critérios de gravidade, resposta e tempo dificultam a comparação entre biomarcadores e terapias. Iniciativas de harmonização e treat-to-target oferecem base para um futuro no qual biomarcadores sejam adicionados a desfechos clínicos uniformes. A validação de um marcador preditivo requer saber claramente o que constitui resposta relevante e em que tempo ela deve ser avaliada. Sem essa padronização, associações podem ser estatisticamente significativas e clinicamente ambíguas.

Para pesquisa futura, os desenhos mais informativos serão ensaios adaptativos ou prospectivos estratificados por biomarcadores, comparações diretas entre mecanismos e coortes longitudinais diversas. Estudos devem incluir crianças, adultos, idosos, diferentes

ancestralidades e contextos geográficos, além de registrar exposições, comorbidades e microbioma. A interação entre biomarcador e tratamento deve ser pré-especificada, evitando conclusões post hoc. Também é necessário avaliar custo-efetividade: a melhor assinatura não é a que classifica com maior complexidade, mas a que melhora desfecho por custo e viabilidade aceitáveis.

A Matriz FEP-DA proposta neste artigo sintetiza essas conclusões ao colocar fenótipo, endótipo e personalização como camadas complementares. Ela não pretende substituir diretrizes nem constitui instrumento validado. Seu valor é conceitual: impedir que biomarcadores sejam usados sem contexto, que gravidade clínica seja confundida com mecanismo e que preferência/segurança sejam excluídas de uma abordagem chamada de “precisão”. Nesse modelo, o endótipo tem maior peso quando a evidência preditiva é forte e menor peso quando é apenas exploratória.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dermatite atópica reúne sob um mesmo diagnóstico uma diversidade de trajetórias clínicas e mecanismos que tornam inadequada a expectativa de resposta uniforme a todas as intervenções. A fenotipagem clínica continua sendo o ponto de partida porque documenta como a doença se expressa no indivíduo: idade de início, distribuição, intensidade, prurido, sono, qualidade de vida, infecções, comorbidades e impacto funcional. Entretanto, o fenótipo não esgota a explicação biológica. Estudos de pele, sangue e plataformas multiômicas mostram que pacientes clinicamente semelhantes podem apresentar combinações diferentes de inflamação tipo 2, TH22, TH17, TH1, alterações de barreira e vias neuroimunes. Essa heterogeneidade não é um detalhe acadêmico;

ela oferece a base racional para uma terapêutica cada vez menos uniforme.

O eixo tipo 2 permanece a estrutura mecanística mais consistente e terapeuticamente validada. A eficácia do bloqueio de IL-4R α e de IL-13 demonstra que IL-4/IL-13 ocupam posição central em parcela importante da doença. Ao mesmo tempo, resultados em diferentes faixas etárias e populações mostram que esse núcleo pode coexistir com outras polarizações. Crianças de início precoce podem apresentar maior componente TH17/TH22; coortes asiáticas e afro-americanas exibiram padrões distintos em estudos moleculares. Essas observações devem estimular representatividade e investigação de mecanismos, mas não autorizar prescrição por identidade demográfica. A unidade da medicina de precisão é o paciente individual, e categorias populacionais são apenas fontes de hipótese e contexto.

Biomarcadores como TARC/CCL17, CCL22, IL-13, IL-22, IL-31, IgE, eosinófilos, LDH e assinaturas transcriptômicas/proteômicas formam um campo em rápida evolução. Entre eles, TARC/CCL17 possui evidência particularmente consistente de associação com gravidade, enquanto painéis multivariados demonstram capacidade de identificar clusters biológicos. Contudo, a etapa crítica ainda é predição comparativa de tratamento. Um biomarcador só alcança plena utilidade na seleção terapêutica quando sua medição antes do tratamento muda de maneira reprodutível a escolha entre alternativas e melhora resultados. Essa demonstração permanece limitada para a maioria dos candidatos.

A expansão de terapias-alvo torna a personalização necessária mesmo antes da consolidação de biomarcadores preditivos.

Biológicos dirigidos a IL-4R α , IL-13 e IL-31R e inibidores de JAK oferecem perfis distintos de mecanismo, rapidez, via de administração, monitoramento e segurança. A escolha clínica deve integrar gravidade, comorbidades, sintomas prioritários, idade, gestação quando pertinente, fatores de risco, tratamentos prévios, preferência, acesso e possibilidade de monitoramento. Portanto, personalização terapêutica já existe como decisão multidimensional, embora ainda não seja plenamente endótipo-dirigida.

O acompanhamento deve seguir a mesma lógica. Metas precisam combinar sinais objetivos e experiência do paciente, com reavaliação estruturada de resposta, adesão e eventos adversos. Estratégias treat-to-target ajudam a decidir quando manter, otimizar ou substituir tratamento. Biomarcadores seriados poderão acrescentar informação quando demonstrarem valor incremental, mas não devem ser utilizados apenas porque são mensuráveis. O objetivo não é gerar mais dados, e sim reduzir incerteza terapêutica de forma clinicamente significativa.

Do ponto de vista científico, os próximos avanços dependerão de coortes longitudinais diversas, padronização de amostras e plataformas, integração entre sangue e pele, validação externa e ensaios estratificados. Estudos comparativos entre terapias serão particularmente importantes para transformar biomarcadores de associação em biomarcadores de decisão. Métodos menos invasivos, como tape stripping, podem facilitar repetição de medidas e estudos pediátricos. Entretanto, qualquer tecnologia deverá demonstrar custo-efetividade e viabilidade para não restringir a medicina de precisão a poucos centros.

A proposta conceitual FEP-DA apresentada neste trabalho resume uma estratégia prudente para essa transição. O fenótipo define o problema clínico e as metas; o endótipo acrescenta a melhor explicação mecanística disponível; a personalização pondera eficácia, segurança, comorbidade, rapidez e preferência. A contribuição do endótipo deve ser proporcional à qualidade de sua evidência. Quando o marcador é apenas exploratório, ele informa; quando for validado como preditivo, poderá determinar. Essa gradação evita tanto o entusiasmo prematuro quanto a subutilização de conhecimento mecanístico.

Em síntese, a dermatite atópica oferece um dos cenários mais promissores para a medicina de precisão em dermatologia porque combina heterogeneidade mensurável e crescente diversidade terapêutica. A transição do tratamento guiado predominantemente pela gravidade para uma abordagem fenótipo-endótipo-dirigida já começou, mas não está concluída. O avanço mais relevante será transformar assinaturas moleculares em ferramentas simples, validadas e capazes de melhorar escolhas reais. Até lá, a melhor personalização será aquela que integra rigorosamente clínica, mecanismo, segurança e valores do paciente, sem atribuir aos biomarcadores uma precisão que eles ainda não demonstraram.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAKKER, D. et al. Biomarkers in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 151, n. 5, p. 1163-1168, 2023. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.01.019.

BAKKER, D. S. et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *Journal of Allergy and*

Clinical Immunology, v. 147, n. 1, p. 189-198, 2021. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.062.

BIEBER, T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 21, n. 1, p. 21-40, 2022. DOI: 10.1038/s41573-021-00266-6.

BRUNNER, P. M. et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 141, n. 6, p. 2094-2106, 2018. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.040.

CZARNOWICKI, T. et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 143, n. 1, p. 1-11, 2019. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.

DAVIS, D. M. R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 90, n. 2, p. e43-e56, 2024. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.08.102.

DAVIS, D. M. R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in pediatric patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 95, n. 1, p. 121.e1-121.e26, 2026. DOI: 10.1016/j.jaad.2026.02.113.

DE BRUIN-WELLER, M. et al. Treat-to-Target in Atopic Dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies. *Acta Dermato-Venereologica*, v. 101, n. 2, art. adv00402, 2021. DOI: 10.2340/00015555-3751.

ESAKI, H. et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 138, n. 6, p. 1639-1651, 2016. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.

GUTTMAN-YASSKY, E. et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *The Lancet*, v. 397, n. 10290, p. 2151-2168, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2.

HAMILTON, J. D. et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 134, n. 6, p. 1293-1300, 2014. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.013.

KIM, J.; AHN, K. Atopic dermatitis endotypes: knowledge for personalized medicine. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, v. 22, n. 3, p. 153-159, 2022. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000820.

MASTRAFTSI, S. et al. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 16, art. 4639, 2022. DOI: 10.3390/jcm11164639.

NODA, S. et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 136, n. 5, p. 1254-1264, 2015. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.015.

PALMER, C. N. A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor

for atopic dermatitis. *Nature Genetics*, v. 38, p. 441-446, 2006. DOI: 10.1038/ng1767.

PARK, C. O.; KIM, S. M.; LEE, K. H.; BIEBER, T. Biomarkers for phenotype-endotype relationship in atopic dermatitis: a critical review. *EBioMedicine*, v. 103, art. 105121, 2024. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105121.

SANYAL, R. D. et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, v. 122, n. 1, p. 99-110.e6, 2019. DOI: 10.1016/j.anai.2018.08.024.

SEKITA, A. et al. Multifaceted analysis of cross-tissue transcriptomes reveals phenotype-endotype associations in atopic dermatitis. *Nature Communications*, v. 14, art. 6133, 2023. DOI: 10.1038/s41467-023-41857-8.

SIDBURY, R. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 89, n. 1, p. e1-e20, 2023. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.12.029.

SILVERBERG, J. I. et al. Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *The Lancet*, v. 404, n. 10451, p. 445-460, 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01203-0.

SILVERBERG, J. I. et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *New England Journal of*

Medicine, v. 388, n. 12, p. 1080-1091, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2206714.

SIMPSON, E. L. et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 396, n. 10246, p. 255-266, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7.

SIMPSON, E. L. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 24, p. 2335-2348, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1610020.

WEIDINGER, S. et al. Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, art. 1, 2018. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z.

WOLLENBERG, A. et al. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 39, n. 9, p. 1537-1566, 2025. DOI: 10.1111/jdv.20639.

WOLLENBERG, A. et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *British Journal of Dermatology*, v. 184, n. 3, p. 437-449, 2021. DOI: 10.1111/bjd.19574.

¹ Medicina. Universidad de Guayaquil, Ecuador. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8706-7022>.

