



REVISÃO

Medicina de precisão e abordagens *Treat-to-Target* na dermatite atópica: melhorando o atendimento personalizado e os resultados ☆,☆☆



Dan Hartmann ^{a,*}, Catalina Retamal ^a e Fernando Valenzuela ^{a,b}

^a Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Departamento de Dermatologia, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile

Recebido em 1 de outubro de 2024; aceito em 11 de dezembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Dermatite atópica;
Epigenômica;
Medicina de precisão;
Multiômica;
Proteômica

Resumo

Fundamentos: Dermatite atópica (DA) é doença inflamatória crônica da pele que afeta parcela significativa da população global. Embora os tratamentos convencionais controlem e tratem os sintomas de maneira eficaz, há uma necessidade crescente de abordagens mais personalizadas e precisas para os pacientes. A medicina de precisão surgiu como estratégia terapêutica promissora que adapta o tratamento às características individuais de cada paciente. Complementando isso, a estratégia *Treat-to-Target* (T2T) define metas clínicas específicas e envolve monitoramento contínuo e ajustes de tratamento com base em respostas do paciente em tempo real e dados de biomarcadores.

Objetivos: Esta revisão visa explorar os últimos avanços na medicina de precisão e na estratégia T2T para DA.

Métodos: Revisão abrangente da literatura foi conduzida para identificar os estudos e avanços mais recentes na medicina de precisão e na estratégia T2T para DA.

Resultados: Estudos recentes destacam a eficácia da medicina de precisão em alcançar remissão sustentada e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A estratégia T2T demonstrou ser eficaz na prevenção de exacerbações e na adaptação de tratamentos com base em respostas do paciente em tempo real e dados de biomarcadores.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501135>

☆ Como citar este artigo: Hartmann D, Retamal C, Valenzuela F. Precision medicine and Treat-to-Target approach in atopic dermatitis: enhancing personalized care and outcomes. An Bras Dermatol. 2025;100:501135.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad de Chile e Departamento de Dermatologia, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

* Autor para correspondência.

E-mail: danhartmannsch@gmail.com (D. Hartmann).

Limitações do estudo: Falta de consenso sobre a implementação clínica da medicina de precisão e T2T, estudos longitudinais limitados validando desfechos a longo prazo, desafios na estratificação de pacientes devido à heterogeneidade de biomarcadores e barreiras para integrar tecnologias de diagnóstico emergentes na prática de rotina.

Conclusões: A medicina de precisão e a estratégia T2T representam avanços significantes no manejo da DA. Essas abordagens oferecem o potencial para protocolos de tratamento mais personalizados, eficazes e adaptativos, levando a melhores resultados para os pacientes. Pesquisa e desenvolvimento contínuos nessas áreas são essenciais para compreender totalmente seu potencial e integrá-los à prática clínica de rotina.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Dermatite atópica (DA) é doença inflamatória crônica, recorrente e multifatorial da pele, caracterizada pela presença de prurido, eczema, eritema e xerose. Afeta pessoas de todas as idades, até 20% das crianças e 10% dos adultos em países desenvolvidos¹ e está associada a impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. É causada pela interação complexa de fatores genéticos, imunológicos e ambientais, levando à alteração do sistema imunológico que desencadeia processos inflamatórios mediados principalmente por células T. Entre os principais mecanismos fisiopatológicos estão a ruptura da barreira cutânea, aumento dos níveis séricos de IgE e síntese alterada de componentes da barreira cutânea, como a filagrina (FLG).²

História familiar de DA tem sido descrita como o fator de risco de doença mais importante,¹ e estima-se que a herdabilidade da DA seja de aproximadamente 80%,³ destacando a importância significativa dos fatores genéticos nessa condição. Além disso, a identificação de biomarcadores específicos da doença é crucial para entender a fisiopatologia da DA, e esses biomarcadores podem incluir perfis genéticos, marcadores imunológicos e características do microbioma da pele. Várias moléculas foram identificadas em mecanismos que contribuem para danos à barreira da pele, alteração de FLG ou síntese de loricrina, alterações no metabolismo lipídico da membrana, como ceramidas, perda da integridade da junção de ancoragem e desregulação do processo de diferenciação dos queratinócitos.⁴ Alterações no microbioma de pacientes com DA também foram identificadas, com redução de bactérias comensais e aumento da colonização de *Staphylococcus aureus* (SA) e *Streptococcus epidermidis* (SE).^{5,6} A detecção e quantificação desses biomarcadores podem fornecer informações valiosas sobre a gravidade da doença, resposta ao tratamento e identificação de potenciais alvos terapêuticos.

Os tratamentos convencionais para DA incluem corticosteroides tópicos e emolientes, que têm sido a base do tratamento da doença; entretanto, há uma variabilidade considerável nas respostas dos pacientes a essas terapias. A DA moderada a grave tem sido tradicionalmente tratada com várias opções terapêuticas, incluindo metotrexato (MTX), fototerapia e ciclosporina A (CsA). Nos últimos anos, o cenário terapêutico evoluiu com a incorporação de novos tratamentos biológicos e direcionados, como dupilumabe e inibidores da Janus Kinase (JAK).⁷ Essas novas terapias

têm mostrado resultados promissores na melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes.⁸ Entretanto, desafios importantes permanecem na prática clínica, particularmente na determinação de qual tratamento é mais apropriado para cada paciente e em qual estágio específico de sua doença.⁹ As diretrizes de tratamento atuais fornecem recomendações gerais, mas ainda carecem de clareza e consenso suficientes em relação à personalização do tratamento com base nas características individuais do paciente. Essa incerteza destaca a necessidade de uma abordagem mais precisa e personalizada para o manejo da DA moderada a grave.

Nesse contexto, a medicina de precisão surge como nova perspectiva no tratamento da DA, permitindo abordagem mais individualizada, adaptada às características genéticas, biomoleculares e ambientais de cada paciente (tabela 1). Esta revisão tem como objetivo explorar os últimos avanços na medicina de precisão e a estratégia *Treat-to-Target* (T2T) para DA.

Material e métodos

Durante agosto e outubro de 2024, foi conduzida revisão narrativa da literatura inserindo os termos “precision medicine”, “atopic dermatites”, “treat-to-target therapy”, “dermatology”, “omics”, “epigenomic”, e “proteomic” no PubMed e no Google Scholar. A busca foi limitada a artigos em inglês e espanhol. Todos os três autores participaram da busca e posteriormente selecionaram os artigos com base em sua relevância.

Resultados

Medicina de precisão

O termo “medicina de precisão” refere-se ao conceito de adaptar o tratamento e a prevenção de doenças considerando os diferentes fatores genéticos, ambientais ou de estilo de vida específicos para grupos de pessoas.¹⁰ Atualmente, a medicina de precisão usa as informações genéticas e moleculares de um grupo de pacientes para desenvolver medicamentos ou tratamentos específicos e otimizados; seu objetivo principal é garantir que cada medicamento ou tratamento seja o mais adequado para tratar um indivíduo, focando também na redução de efeitos colaterais e maior eficácia.¹¹

Tabela 1 Estado da arte do conhecimento sobre medicina de precisão e terapia *Treat-to-Target* na dermatite atópica

Medicina de precisão	<i>Treat-to-Target</i> (T2T)
É o tratamento baseado em características genéticas, moleculares e ambientais individuais. O objetivo é otimizar a eficácia da terapia e personalizar o tratamento de acordo com o perfil específico do paciente. As técnicas correspondem às ciências ômicas, focadas nos <i>insights</i> genéticos em dermatite atópica (FLG, SPINK5, RETN, IL-13, TSLP, entre outras). Ferramentas: GWAS, NGS e PRS. Biomarcadores focados na resposta ao tratamento (IL-22, IL-16) e prognóstico (níveis de CCL22 na pele). Pode ser aplicado a ferramentas preditivas (p. ex., adesivo Mind.Px™) para determinar a resposta do paciente a produtos biológicos e estratificação com base em perfis de citocinas (p. ex., dominância Th1/Th2/Th17). Ferramentas de diagnóstico como adesivo de biomarcador dérmico com microagulhas para RNA e perfis de expressão gênica para diagnóstico não invasivo e otimização de terapia. Os desafios são a tradução das descobertas baseadas em ômicas para a prática clínica e os custos mais altos e a acessibilidade das tecnologias. Ainda são necessários a validação de biomarcadores para terapia e prognóstico, e mais estudos sobre perfis de resposta para diferentes endótipos.	T2T é um conjunto de metas clínicas específicas para remissão ou redução da doença com monitoramento e ajustes regulares. O objetivo é atingir objetivos clínicos por meio de etapas definidas, avaliações constantes e ajustes de tratamento. Uso de medidas validadas (p. ex., EASI, NRS de Prurido, DLQI) para avaliar a eficácia do tratamento e ajustar a terapia. Estrutura para decisões sistemáticas (p. ex., aumentar a dose, adicionar terapias ou mudar o tratamento). Concentra-se na integração de medidas de desfecho e na colaboração do paciente para melhor adesão e tomada de decisão compartilhada. Ajuste de terapias com base nos critérios de resposta ao tratamento, fazendo a transição do controle da crise para a remissão. Os desafios são a falta de consenso universal para abordagens dermatológicas T2T e a necessidade de acordos multidisciplinares. A abordagem T2T ainda precisa do desenvolvimento de critérios e ferramentas padronizados para a implementação correta do T2T de maneira ampla na dermatite atópica.

Os avanços em novas tecnologias nas áreas de biologia molecular e estrutural, também conhecidas como ômicas, desempenharão papel fundamental na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos dessa doença e podem desenvolver estratégias preventivas e tratamentos personalizados.^{1,12} A medicina de precisão se concentra principalmente nas informações genéticas humanas. A genética envolve o estudo dos genes, seus efeitos e sua relação com a herança. Dentro dessas áreas estão as ciências “ômicas”, que incluem: genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, glicômica, lipidômica, epigenômica, metalômica, metagenômica, entre outras^{11,13} (tabela 2). Para o estudo dessas ômicas e medição de biomarcadores, existem diferentes técnicas de abordagens imunológicas translacionais para medir biomarcadores em condições inflamatórias da pele, como emprego de fita adesiva, adesivo de biomarcador dérmico com microagulhas, perfil molecular de curetagem epidérmica, coloração de hibridização *in situ* de RNA, sequenciamento de RNA de célula única,¹⁴ bolhas de sucção¹⁵ e microdialise da pele¹⁶ (tabela 3).

Genética na dermatite atópica

A medicina de precisão reconhece a importância de fatores individuais, como genética, histórico médico e o ambiente do paciente no desenvolvimento e tratamento da DA. Abordagens personalizadas podem incluir a seleção de tratamentos específicos com base em perfis genéti-

cos, identificação e prevenção de gatilhos ambientais e monitoramento regular das respostas ao tratamento usando biomarcadores específicos. A implementação de estratégias personalizadas pode melhorar significativamente a eficácia e a tolerabilidade do tratamento, bem como reduzir o risco de efeitos colaterais indesejados.

Como mencionado, a genética desempenha papel fundamental na etiopatogenia da DA. O primeiro estudo de ligação genética, que comparou a herança de marcadores genéticos com a presença de característica clínica para identificar genes de risco para DA, identificou um importante locus de suscetibilidade no cromossomo 3q21.¹⁷ Além disso, o gene *FLG*, que codifica a filagrina, é um dos genes mais conhecidos associados à suscetibilidade e gravidade da DA.¹⁸ Associação semelhante foi encontrada com outra mutação na serina protease *SPINK5*.^{19,20} Estudos conduzidos em populações asiáticas identificaram associação entre o gene *SPINK5*, que codifica um inibidor de serina protease envolvido na manutenção da barreira da pele, e a suscetibilidade à DA.²¹

Nos últimos anos, vários fatores de risco genéticos relacionados à DA foram identificados, incluindo *ADAM33*, *RETN*, *TGFB1*, *CD207*, *TSLP*, *IL-13*, *IL-4*, *IL-31*, *IL6R*, *STAT3*, *KIF3A* e *HLA-DBQ1*, entre outros^{13,22–27} (tabela 4). Os fatores de risco genéticos para DA foram identificados por meio de estudos de ligação genética, abordagens de genes candidatos, estudos de associação de todo o genoma (GWAS, do inglês *genome-wide association studies*) e, mais recente-

Tabela 2 Uso das ciências ômicas na medicina

Ômicas	Estudo	T	Deteção
Genômica	Estudo de todos os genes de uma pessoa (genoma), incluindo as interações dos genes entre si e com o ambiente.	DNA	GWAS, NGS
Transcriptômica	Estudo do transcriptoma, da quantidade e das atividades de todos os RNAs (codificantes e não codificantes), em um determinado momento e lugar.	mRNA	NGS Microarranjos, RNA-sequenciamento
Proteômica	Estudo das proteínas de um organismo, tipo de tecido ou célula (proteoma).	Proteínas	Dessorção/ionização a laser assistida por matriz seguida de espectrometria de massas por tempo de voo (MALDI-TOF MS) e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS). Espectrometria de massa
Metabolômica	Estudo de pequenas moléculas (metabólitos) dentro de tecidos, biofluidos ou células; e suas interações dentro de um sistema biológico (metaboloma). Ele reflete a atividade bioquímica subjacente e o estado de células ou tecidos.	Metabólitos	Espectrometria de massa
Glicêmica	Estudo dos carboidratos dentro de uma célula ou tecido.	Carboidratos	Espectrometria de massa
Lipidômica	Estudo dos lípidos dentro de uma célula ou tecido.	Lípides	Espectrometria de massa
Epigenômica	Estudo do conjunto completo de modificações epigenéticas no material genético de uma célula (epigenoma).	DNA	ChIP-Seq/Hi-C/ChIA-PET
Metalômica	Estudo de metaloproteínas, metaloides e metais dentro de uma célula ou tecido. É um ramo da metabolômica.	Metaloproteínas, metaloides e metais	Espectroscopia de absorção atômica, Espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS)
Metagenômica	Estudo dos genomas de uma comunidade microbiana.	DNA/rRNA	NGS

mente, tecnologias de sequenciamento de próxima geração (NGS, do inglês *next-generation sequencing*), que contribuíram para melhor compreensão da base de risco genético da DA.¹

GWAS é uma abordagem estatística que compara a frequência alélica de milhões de variantes genéticas entre pacientes e indivíduos saudáveis para identificar *loci* associados a características clínicas.²⁸ Esses estudos identificaram mais de 40 genes associados ao risco de DA, incluindo o gene *FLG* e *loci* de risco como *SERPINB7*, *DSC1* e *ITGB8*, entre outros.¹ Em estudos de associação de fenótipo amplo, a variante de perda de função de *FLG* está associada a diferentes fenótipos clínicos de DA, como asma, rinite alérgica e alergia alimentar.²⁹ A variação genética nos genes *MMP*, *ADAM33* e no receptor de monócitos CD14 também foi associada à bronquite alérgica e à asma, respectivamente.³⁰

O sequenciamento de exoma total (WES, do inglês *whole exome sequencing*) permite a identificação de variação genética em regiões exômicas, permitindo a caracterização de fatores genéticos subjacentes à DA.¹ Variantes raras em *FLG* e outros genes como *GTF2H5*, *EVPL* ou *NLRP1* foram identificadas em populações africanas.³¹ Outro estudo identificou uma mutação em *CARD11* que gera

alterações celulares potencialmente corrigíveis que levam à DA.³²

Entre os novos avanços em estudos genéticos, surgiram os escores de risco poligênico (PRS, do inglês *polygenic risk scores*). Esses escores estão sendo usados para identificar pacientes em risco de desenvolver DA e que têm maior probabilidade de se beneficiar de intervenção terapêutica precoce. O PRS é medida quantitativa que estima a carga de risco genético de um indivíduo para desenvolver doença específica, calculada pela agregação do risco conferido por múltiplas variantes de pequeno efeito distribuídas por todo o genoma.¹

Aplicações da medicina de precisão

Recentemente, o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico não invasivas para DA e psoríase ajudou em diferentes condições e orientou terapias eficazes. Além disso, os pacientes frequentemente sentem frustração pelas abordagens de tratamento de tentativa e erro, que atrasam o controle da doença e afetam a qualidade de vida. Duas empresas, Mindera Health e Castle Biosciences, são pioneiras em tecnologias não invasivas para enfrentar esses

Tabela 3 Abordagens investigacionais para medicina de precisão em dermatite atópica

	Emprego de fita adesiva	Adesivo de biomarcador dérmico com microagulhas	Perfil molecular a partir de curetagem epidérmica	Coloração de hibridização <i>in situ</i> de RNA	Sequenciamento de RNA de célula única	Bolhas de sucção	Microdialise da pele
Técnica	Tiras de fita adesiva são aplicadas repetidamente na pele do paciente	Agulhas de tamanho micrométrico coletam RNA ou proteína da pele	Curetagem do tecido epidérmico superficial	Detecta moléculas de mRNA específicas por hibridização de sondas complementares de 18-25 pb e usando uma molécula cromogênica ou fluorescente	Análise transcriptômica de células individuais em tecidos	As bolhas são induzidas com pressão negativa na junção dermo-epidérmica. O fluido da bolha é usado para análise proteômica e as células para análise transcriptômica. Epiderme e derme superior	Uma ponta da sonda de microdialise é inserida na junção dermo-epidérmica, a membrana é perfundida com solução fisiológica e as moléculas no dialisado são coletadas. Não relatado
Camadas de pele obtidas	Epiderme superficial	Epiderme e derme superior	Varia dependendo da localização anatômica	Epiderme e derme	Epiderme e derme		
Análise de sequenciamento	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não
Biópsia necessária	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
Limitações	Amostras predominantemente do estrato córneo e dificuldades de padronização	Menos invasiva que a biópsia e a técnica pode causar irritação e desconforto	Não há dados relatados sobre a reprodutibilidade do método de coleta	Dificuldade de analisar grandes painéis de citocinas, pois cada alvo requer uma sonda separada	Dificuldade de integração ao fluxo de trabalho clínico e pode ser necessário processar amostras frescas.	Tempo necessário para a formação de bolhas (1 hora)	A coleção de moléculas varia com a temperatura corporal, fluxo sanguíneo e taxa de perfusão. É difícil padronizar esses fatores.

Tabela 4 Genes associados à dermatite atópica

Gene	Localização	Função	Referência
Filagrina	Cromossomo 1q21.3	Parte do complexo de diferenciação epidérmica. Desenvolvimento e manutenção da barreira cutânea	(Løset M, 2019) ²⁹
<i>SPINK5</i>	Cromossomo 5q32	Inibidor de protease para homeostase da epiderme	(Bin L; 2016) ²⁸
<i>ADAM33</i>	Cromossomo 20p13	Interações célula-célula e célula-matriz, migração celular e adesão celular	(Matsuse A; 2009) ²⁴
<i>TSLP</i>	Cromossomo 5q22.1	Promove a resposta imune Th2	(Bin L; 2016) ²³
<i>IL-4</i>	Cromossomo 5q31	Parte da via de sinalização Th2	(Bin L; 2016) ²³
<i>IL-13</i>	Cromossomo 5q31	Parte da via de sinalização Th2	(Bin L; 2016) ²³
<i>IL-31</i>	Cromossomo 5q31	Parte da via de sinalização Th2	(Bin L; 2016) ²³
<i>IL6R</i>	Cromossomo 1q21.3	Resposta imune em múltiplos eixos	(Nakajima S; 2024) ¹³
<i>STAT3</i>	Cromossomo 17q21.2	Sinalização JAK-STAT em múltiplos eixos imunes	(Nakajima S; 2024) ¹³
<i>HLA-DBQ1</i>	Cromossomo 6p21.32	Apresentação de antígeno	(Nakajima S; 2024) ¹³
<i>CD207</i>	Cromossomo 2p13.3	Ativação de células de Langerhans	(Nakajima S; 2024) ¹³
<i>KIF3A</i>	Cromossomo 5q31	Formação de cílios móveis e primários não-móveis. Associados a asma e marcha atópica	(Stevens ML; 2020) ²⁵
<i>RETN</i>	Cromossomo 19p13	Promove a expressão de citocinas pró-inflamatórias	(Banihani SA; 2018) ²⁷
<i>TGFB1</i>	Cromossomo 19q13.2	Modula a inflamação e a remodelação dos tecidos	(Shafi T; 2024) ²⁶

desafios.³³ A *Mindera Health* desenvolveu o adesivo dérmico *Mind.Px™*, que usa microagulhas para coletar RNA de amostras de pele. O aprendizado de máquina e os biomarcadores genéticos prevêem as respostas do paciente a produtos biológicos específicos para psoríase, reduzindo tratamentos de tentativa e erro.³⁴ Estudos clínicos (por exemplo, *STAMP-2*, *MATCH*) demonstraram seus benefícios econômicos e clínicos, mostrando alta precisão preditiva em casos graves de psoríase e reduzindo os custos da terapia biológica.³³ Por outro lado, a *Castle Biosciences* usa raspagens de pele não invasivas e perfis de expressão gênica para diferenciar entre psoríase, DA e outras condições como micose fungoide.³³ Estudos preliminares identificaram marcadores genéticos distintos ligados às respostas ao tratamento em pacientes que usam medicamentos como dupilumabe e risankizumabe.³⁵ Os ensaios clínicos em andamento visam validar esses achados e otimizar a seleção da terapia sistêmica. Essas empresas visam revolucionar a medicina de precisão em dermatologia, melhorando o diagnóstico e adaptando o tratamento com base em perfis genéticos, mas ainda há desafios a serem resolvidos, incluindo cobertura de seguro, integração em fluxos de trabalho clínicos e aceitação do paciente. A implementação bem-sucedida dessas tecnologias pode reduzir significativamente a carga de doenças inflamatórias da pele.

A proteômica tem sido útil para encontrar biomarcadores para resposta ao tratamento e prognóstico. Estudos

observaram níveis elevados de vários marcadores de proteína inflamatória na pele lesional e no soro de pacientes, incluindo proteínas relacionadas à ativação da resposta imune e associadas às respostas Th1, Th2, Th17 e Th22.³⁶ Esses métodos também foram usados para identificar marcadores de resposta ao tratamento, medindo os níveis de quimiocinas e citocinas, como IL-22 e IL-16, antes e depois do tratamento com corticosteroides tópicos, mostrando diminuição nos níveis observados e até mesmo correlacionando a diminuição da IL-16 com a melhora clínica após o tratamento tópico.^{37,38} Em 2023, Bakker et al. conduziram revisão de vários estudos que tentaram classificar pacientes com DA com base em seus biomarcadores imunológicos.³⁹ Entre os estudos existentes até o momento, Thijs et al. e Bakker et al, em diferentes coortes, identificaram os seguintes endótipos (tabela 5): perfil Th1/Th2/Th17 dominante, perfil Th2/Th22/PARC dominante e perfil Th2/eosinófilos dominante. Os dois primeiros grupos apresentaram altos níveis de expressão de IL-4, IL-5 e IL-13.^{40,41}

Por isso, foi sugerido que eles poderiam ser bons candidatos para terapias direcionadas, como dupilumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-4/IL-13), tralokinumabe (anti-IL-13) e lebrikizumabe (anti-IL-13),^{42,43} enquanto os pacientes do grupo restante podem necessitar de medicamentos com perfil de ação mais amplo, como inibidores de JAK (upadacitinibe, abrocitinibe, baricitinibe).^{39,41} Entretanto, mais estudos ainda são necessários para avaliar os diferentes

Tabela 5 Endótipos de Baker da dermatite atópica⁴¹

Endótipo	Via imunológica	Biomarcadores	Características clínicas	Sugestões de tratamento
Th1/Th2/Th17 perfil dominante	Th1, Th2, Th17	IL-4, IL-5, IL-13, IL-17	Ativação imunológica mista; observada em algumas coortes; associada à inflamação e disfunção da barreira.	Dupilumabe (anti-IL-4/IL-13), tralokinumabe (anti-IL-13), e lebriquizumabe (anti-IL-13).
Th2/Th22/PARC perfil dominante	Th2, Th22	IL-4, IL-5, IL-13, PARC (CCL18)	Alta resposta alérgica, espessamento da pele (liquenificação); associado a lesões crônicas de DA.	Dupilumabe (anti-IL-4/IL-13), tralokinumabe (anti-IL-13), lebriquizumabe (anti-IL-13).
Th2/Eosinófilos perfil dominante	Th2	IL-4, IL-5, IL-13, eosinófilos	Forte sensibilização alérgica com eosinofilia significativa; típica de fenótipos alérgicos graves.	Pode exigir tratamentos mais amplos, como inibidores de JAK (upadacitinibe, abrocitinibe, baricitinibe) devido ao envolvimento imunológico complexo.

perfis de resposta de cada um desses endótipos às opções terapêuticas existentes.

Assim, pode-se definir dois endótipos com base na expressão de citocinas, referidos por Dyjack et al. como endótipo de resposta inflamatória predominante do tipo 2 e endótipo de resposta inflamatória não predominante do tipo 2⁴⁴ (tabela 6). Por sua vez, os endótipos baseados em citocinas podem ser estratificados pela idade do paciente. Foi observado que crianças com DA de início precoce têm predominância de Th2/Th22/Th17,^{45,46} com ausência de Th1, enquanto adultos têm predominância de Th2.⁴⁷ Também foi observado que adolescentes têm níveis mais altos de IL-22.⁴⁸

Em relação aos biomarcadores prognósticos, os níveis de expressão de CCL22 na pele foram identificados como marcador que prevê melhora clínica durante o uso de várias terapias direcionadas, como crisaborol tópico, CsA e fezaquinumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-22).⁴⁹

Tratamento direcionado ou *Treat-to-Target* (T2T)

No tratamento de pacientes com DA, a tomada de decisão para selecionar o tratamento e orientar a avaliação em pacientes individuais pode ser complexa e frequentemente subjetiva.⁵⁰ A introdução de medicamentos altamente eficazes levou ao desenvolvimento de algoritmos de tratamento baseados em alvos específicos de resposta ao tratamento, usando algoritmos para orientar decisões para continuar, descontinuar ou modificar o tratamento.⁵¹ A estratégia T2T é definida como tratamento direcionado (para remissão ou redução da atividade da doença) e a aplicação de controles rigorosos (visitas programadas com respectivos ajustes de tratamento) para atingir a meta proposta.⁵² Outra definição de T2T poderia ser a estratégia terapêutica de definir o tratamento com objetivo específico através de etapas definidas com avaliações constantes para determinar se os objetivos propostos foram alcançados.⁵³

Essa abordagem fornece a estrutura para dar suporte às opções de tratamento feitas utilizando informações

clínicas compartilhadas e tomada de decisão com os pacientes, incluindo discussão de questões relevantes de risco/benefício de tratamentos existentes ou alternativos.⁵⁰ Embora o T2T esteja bem definido em outras patologias inflamatórias/imunológicas, ainda não há consensos claramente estabelecidos para doenças dermatológicas. Entretanto, o T2T é altamente relevante na DA, o que representa desafio terapêutico devido à sua apresentação clínica heterogênea e impacto significativo dos sintomas na qualidade de vida, especialmente prurido.⁵⁴

Um consenso internacional recente sobre o T2T na DA determinou que os pacientes devem ser avaliados com medidas validadas, como o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), a *Maximum Pruritus Numeric Rating Scale*, o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e a *Patient-Oriented Eczema Measure* em três e seis meses, usando a estratégia T2T. O Comitê combinou experiência clínica com recomendações e diretrizes disponíveis, incluindo aquelas do *Harmonizing Outcome Measures for Eczema* (HOME), para desenvolver critérios práticos de T2T. Foi alcançado acordo unânime para avaliar pacientes com pelo menos uma de duas medidas de desfecho avaliadas por médicos (EASI e *Physician's Global Assessment*) e pelo menos uma de três medidas de desfecho relatadas pelo paciente (*Pruritus Numeric Rating Scale*, DLQI e *Patient-Oriented Eczema Measure*). Com três consultas médicas por ano para atingir a transição terapêutica ideal do controle de crise para a indução e manutenção da remissão. O tratamento será considerado eficaz se pelo menos uma meta de desfecho avaliada por médico e pelo menos uma meta de desfecho relatada pelo paciente forem atendidas. Se os critérios alvo não forem atendidos, modificações devem ser feitas para otimizar o tratamento atual (p. ex., aumentando a dose ou a frequência da terapia sistêmica), adicionando tratamento adjuvante (p. ex., fototerapia ou outra terapia sistêmica) ou alterando o tratamento atual.⁵¹

Embora a abordagem T2T possa se tornar ferramenta útil para simplificar as metas terapêuticas e o manejo da DA, sua base está apenas começando a ser construída. A abor-

Tabela 6 Endótipos Th2 predominante e não Th2 predominante de dermatite atópica⁴⁴

Endótipo Tipo Th2 predominante	Endótipo tipo não-Th2 predominante
Esse endótipo é impulsionado principalmente por citocinas mediadas por Th2: IL-4, IL-13 e IL-31. Está associado à inflamação aguda, prurido e disfunção da barreira em virtude da supressão de peptídeos e proteínas antimicrobianos como a filagrina. Tratamentos como dupilumabe (anti-IL-4/IL-13) e outros produtos biológicos que têm como alvo as citocinas do tipo 2 são eficazes no tratamento desse subtipo. Esta forma é prevalente na maioria dos pacientes com DA, incluindo crianças e aqueles com doença de início precoce.	Este subtipo envolve as vias Th1, Th17 e Th22 juntamente com as respostas do Tipo 2, especialmente em populações específicas de pacientes ou fases crônicas. Citocinas como IL-17, IL-22 e IFN-γ são mais pronunciadas neste grupo. É frequentemente observado em pacientes mais velhos ou naqueles com apresentações de DA mais complexas. Imunomoduladores mais amplos, incluindo inibidores de JAK, podem ser necessários para o tratamento devido à sobreposição de vias.

dagem multidisciplinar, incluindo a ampla gama de partes interessadas, incluindo pacientes, é necessária para definir melhor os componentes essenciais necessários para usar T2T na DA.⁵⁵

Discussão

A medicina de precisão representa uma nova era no tratamento da DA, marcando a transição da abordagem “um medicamento serve para todos”, na qual os tratamentos são estratificados e definidos com base na gravidade da doença, para a visão mais personalizada. Essa abordagem considera que é improvável que todos os pacientes tenham a mesma resposta aos tratamentos, então as decisões terapêuticas são baseadas no endótipo específico de cada paciente, adaptando-se às características biológicas e necessidades do paciente.

Além disso, a medicina de precisão parece ser o caminho a seguir para orientar o processo diagnóstico e terapêutico com a estratégia T2T. Ao contrário dos fenótipos clínicos, que podem não ser úteis para prever o curso da doença,⁵⁶ considerar a individualidade biológica, genética e molecular de cada paciente torna possível prever a resposta a cada tratamento e, assim, atingir o objetivo desejado. Isso é especialmente relevante nos tempos atuais, com a introdução de novos tratamentos sistêmicos, incluindo medicamentos biológicos e inibidores de JAK para o tratamento da DA. A estratificação dos pacientes com base em seus biomarcadores imunológicos predominantes permitirá utilizar as terapias existentes de maneira mais eficiente e direcionada em pacientes com endótipo específico, em que eles obterão melhores resultados.^{39,57} Isso não apenas maximiza os resultados terapêuticos em pacientes que requerem essas terapias, que frequentemente têm casos moderados a graves que não responderam a outros tratamentos anteriormente,⁵⁰ mas também permite melhor uso desses recursos.

É importante considerar que a medicina de precisão surge como resposta à necessidade de abordagem mais personalizada para o tratamento da DA. Entretanto, para integrar seu uso na prática clínica diária, ainda é necessário desenvolver vários estudos. Esses estudos devem ter como objetivo

validar os achados existentes e avaliar a resposta clínica e os níveis de marcadores de resposta (IL-22 e IL-16) e marcadores prognósticos (CCL22) propostos dentro de diferentes grupos de pacientes usando as terapias existentes. Desse modo, algoritmos terapêuticos podem ser desenvolvidos com base nessa abordagem, e os achados científicos se traduzirão em benefícios tangíveis para os pacientes.^{39,57}

Conclusão

A medicina de precisão representa uma nova era no tratamento da DA, oferecendo abordagens mais personalizadas adaptadas às necessidades individuais de cada paciente. A identificação de biomarcadores específicos, o desenvolvimento de terapias direcionadas e a aplicação de abordagens personalizadas são aspectos-chave na implementação bem-sucedida da medicina de precisão na DA. O T2T corresponde a uma ferramenta que deve ser acordada por grupos de especialistas locais, com objetivos que são modificados ao longo do tempo e que permitem tomar decisões com o paciente. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para validar essas abordagens e traduzir descobertas científicas em benefícios clínicos tangíveis para os pacientes.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Dan Hartmann: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito

Catalina Retama: Altbir: Revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Fernando Valenzuela: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Carrascosa-Carrillo JM, Aterido A, Li T, Guillén Y, Martínez S, Marsal S, et al. Toward precision medicine in atopic dermatitis using molecular-based approaches. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115:66–75.
- David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:21–37.
- Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmborg Jv, Skadhauge LR, Steffensen I, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:535–9.
- Radi G, Campanti A, Diotallevi F, Martina E, Marani A, Offidani A. A systematic review of atopic dermatitis: the intriguing journey starting from physiopathology to treatment, from laboratory bench to bedside. *Biomedicine*. 2022;10:2700.
- Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:65.
- Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaal4651.
- Cherrez-Ojeda I, Robles-Velasco K, Thomsen SF, et al. Challenges in the use of the treat-to-target strategy in atopic dermatitis in Latin America: a case series review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:661–72.
- Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*. 2024;79:1501–15.
- Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From emollients to biologicals: targeting atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:10381.
- Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372:793–5.
- Hurtado C. Precision medicine: concepts applications and projections. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33:7–16.
- Toche P, Salinas J, Hernández P, Díaz C. Precision medicine in allergic diseases. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33:51–7.
- Nakajima S, Nakamizo S, Nomura T, Ishida Y, Sawada Y, Kabashima K. Integrating multi-omics approaches in deciphering atopic dermatitis pathogenesis and future therapeutic directions. *Allergy*. 2024;79:2366–79.
- Mortlock RD, Ma EC, Cohen JM, Damsky W. Assessment of treatment-relevant immune biomarkers in psoriasis and atopic dermatitis: toward personalized medicine in dermatology. *J Invest Dermatol*. 2023;143:1412–22.
- MacDonald EA, Katz EL, Pearson TF, Harris JE. Performing suction blister skin biopsies. *Curr Protoc*. 2024;4:e1073.
- Rea H, Kirby B. A review of cutaneous microdialysis of inflammatory dermatoses. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:945–52.
- Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet*. 2000;26:470–3.
- Brown SJ, Elias MS, Bradley M. Genetics in atopic dermatitis: historical perspective and future prospects. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00163.
- McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:280–91.
- Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:371–9, quiz 380–381.
- Yoon NY, Wang HY, Jun M, Jung M, Kim DH, Lee NR, et al. Simultaneous detection of barrier- and immune-related gene variations in patients with atopic dermatitis by reverse blot hybridization assay. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:430–6.
- Martin MJ, Estravis M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: an updated systematic review. *Genes (Basel)*. 2020;11:442.
- Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52.
- Matsusue A, Kiyohara C, Tanaka K, Sasaki S, Miyake Y. ADAM33 genetic polymorphisms and risk of atopic dermatitis among Japanese children. *Clin Biochem*. 2009;42:477–83.
- Stevens ML, Zhang Z, Johansson E, Ray S, Jagpal A, Ruff BP, et al. Disease-associated KIF3A variants alter gene methylation and expression impacting skin barrier and atopic dermatitis risk. *Nat Commun*. 2020;11:4092.
- Shafi T, Rasool Wani R, Hussain S, Bhat IA, Makhdoomi R, Bashir SA, et al. Investigating dysregulation of TGF- β 1/SMAD3 signaling in atopic dermatitis: a molecular and immunohistochemical analysis. *Clin Exp Immunol*. 2024;216:192–9.
- Banihani SA, Abu-Alla KF, Khabour OF, Alzoubi KH. Association between resistin gene polymorphisms and atopic dermatitis. *Biomolecules*. 2018;8:17.
- Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med*. 2010;363:166–76.
- Løset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of atopic dermatitis: from DNA sequence to clinical relevance. *Dermatology*. 2019;235:355–64.
- Karaca S, Civelek E, Karaca M, Sahiner UM, Ozgul RK, Kocabas CN, et al. Allergy-specific phenotype-wide association study for immunogenes in Turkish children. *Sci Rep*. 2016;6:33152.
- Taylan F, Nilsson D, Asad S, Lieden A, Wahlgren CF, Winge MC, et al. Whole-exome sequencing of Ethiopian patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:507–9, e19.
- Ma CA, Stinson JR, Zhang Y, Abbott JK, Weinreich MA, Hauk PJ, et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet*. 2017;49:1192–201.
- Haran K, Kranyak A, Johnson CE, Smith P, Farberg AS, Bhutani T, et al. Commercial diagnostics and emerging precision medicine technologies in psoriasis and atopic dermatitis. *Psoriasis (Auckl)*. 2024;14:87–92.
- Bagel J, Wang Y, Paul Montgomery III, Abaya C, Andrade E, Boyce C, et al. A machine learning-based test for predicting response to psoriasis biologics. *J of Skin*. 2021;5:621–38.
- Farberg A, Goldberg M, Quick A, Zolocheska O, Wilkinson J, Silverberg J, et al. Gene expression differences identified in skin samples of early-stage mycosis fungoides, atopic dermatitis, and psoriasis. *J Skin*. 2023;7:s267.
- Pavel AB, Zhou L, Diaz A, Ungar B, Dan J, He H, et al. The proteomic skin profile of moderate-to-severe atopic dermatitis patients shows an inflammatory signature. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:690–9.
- Thijs JL, Nierkens S, Herath A, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Giovannone B, et al. A panel of biomarkers for disease severity in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:698–701.
- Wu KG, Li TH, Chen CJ, Cheng HI, Wang TY. Correlations of serum Interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24:15–23.
- Bakker D, de Bruin-Weller M, Drylewicz J, van Wijk F, Thijs J. Biomarkers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:1163–8.
- Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Nierkens S, Giovannone B, Csomor E, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:730–7.

41. Bakker DS, Nierkens S, Knol EF, Giovannone B, Delemarre EM, van der Schaft J, et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:189–98.
42. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:135–41.
43. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:130–9.
44. Dyjack N, Goleva E, Rios C, Kim BE, Bin L, Taylor P, et al. Minimally invasive skin tape strip RNA sequencing identifies novel characteristics of the type 2-high atopic dermatitis disease endotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1298–309.
45. 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;138:1639–51.
46. Brunner PM, Israel A, Zhang N, Leonard A, Wen HC, Huynh T, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:2094–106.
47. Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, Malajian D, Shemer A, Noda S, et al. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH22/TC22 cell subsets. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:941–51, e3.
48. Czarnowicki T, He H, Canter T, Han J, Lefferdink R, Erickson T, et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:215–28.
49. Glickman JW, Han J, Garcet S, Krueger JG, Pavel AB, Guttman-Yassky E. Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:3622–5, e19.
50. De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, Deleuran M, Foley P, Girolomoni G, et al. Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies. *Acta Derm Venereol.* 2021;101:adv00402.
51. De Bruin-Weller M, Deleuran M, Biedermann T, Bissonnette R, Foley P, Girolomoni G, et al. The treat-to-target project in atopic dermatitis: one year on. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv5382.
52. National Guideline Centre (UK)[Internet]. Treat-to-target: rheumatoid arthritis in adults: diagnosis and management: evidence review C. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); c2018 [Acesso em 24 nov. 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577119/>.
53. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:146–57.
54. Yeung J, Gooderham MJ, Hong HCH, Lynde C, Prajapati VH, Lansang P, et al. Treat-to-target in the management of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a Canadian perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:372–5.
55. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Arents B, Bissonnette R, Drucker AM, Flohr C, et al. Treat-to-target in dermatology: a scoping review and International Eczema Council survey on the approach in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38:42–51.
56. Bieber T, D’Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:S58–64.
57. Kim J, Ahn K. Atopic dermatitis endotypes: knowledge for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22:153–9.