



Biomarcadores Inflamatórios na Predição de Resposta a Imunoterapia em Pacientes com Dermatite Atópica

Annuska de Araújo Gomes da Silva¹, Mariana Versiani Barreto¹, Vitória Sapienza¹, Ana Laura Vaz Camargo dos Santos², Maria Eduarda Fontinelle Afonso Bellini³, Heloisa Antonelli⁴, Isabela Saraiva Silva⁵, Isadora Alves Silva⁶, Isabella Peixoto dos Santos⁷, Carlos Eduardo Nascimento Giacomeli⁸



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n7p931-942>

Artigo recebido em 05 de Junho e publicado em 15 de Julho de 2025

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, de base imunológica complexa, caracterizada por prurido intenso, lesões e exacerbações recorrentes. Estima-se que afete até 20% das crianças e 10% dos adultos, segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia. Nos últimos anos, terapias imunológicas específicas, como o dupilumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-4R α), vêm sendo utilizadas com bons resultados. Contudo, nem todos os pacientes respondem de forma satisfatória ao tratamento, o que motivou pesquisas sobre biomarcadores inflamatórios capazes de prever a resposta clínica e auxiliar na escolha terapêutica mais adequada. Este artigo tem como objetivo revisar os principais biomarcadores associados à resposta à imunoterapia em pacientes com dermatite atópica. Foi realizada uma revisão narrativa com base em artigos publicados entre 2010 e 2024, disponíveis nas bases PubMed, Embase e SciELO, além de diretrizes da European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), da American Academy of Dermatology (AAD) e de dados complementares fornecidos por estudos multicêntricos recentes. Os estudos apontam que níveis séricos de biomarcadores como IL-13, IL-4, periostina, TARC (CCL17) e eosinófilos podem estar associados à gravidade da doença e à resposta terapêutica. Pacientes com níveis elevados de IL-13 e TARC, por exemplo, tendem a apresentar melhor resposta ao dupilumabe. Além disso, estudos recentes sugerem que o perfil de citocinas tipo 2 (Th2) pode ser utilizado para estratificar pacientes antes do início da terapia. A dosagem sérica desses biomarcadores e sua variação ao longo do tratamento também têm sido avaliadas como ferramentas de monitoramento de resposta e adaptação terapêutica. Apesar do avanço, ainda não há consenso definitivo sobre quais marcadores devem ser utilizados na prática clínica de rotina. Conclui-se que os biomarcadores inflamatórios oferecem grande potencial na individualização do tratamento da dermatite atópica, permitindo prever resposta à imunoterapia e ajustar condutas com maior precisão, embora mais estudos prospectivos sejam necessários para validação ampla.

Palavras-chave: dermatite atópica, biomarcadores, imunoterapia, IL-13, TARC, dupilumabe.

Inflammatory Biomarkers in Predicting Response to Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with a complex immunological basis, characterized by intense pruritus, lesions and recurrent exacerbations. It is estimated that it affects up to 20% of children and 10% of adults, according to the Brazilian Society of Dermatology. In recent years, specific immunological therapies, such as dupilumab (anti-IL-4R α monoclonal antibody), have been used with good results. However, not all patients respond satisfactorily to treatment, which has motivated research on inflammatory biomarkers capable of predicting clinical response and assisting in the most appropriate therapeutic choice. This article aims to review the main biomarkers associated with response to immunotherapy in patients with atopic dermatitis. A narrative review was conducted based on articles published between 2010 and 2024, available in the PubMed, Embase and SciELO databases, in addition to guidelines from the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the American Academy of Dermatology (AAD) and complementary data provided by recent multicenter studies. The studies indicate that serum levels of biomarkers such as IL-13, IL-4, periostin, TARC (CCL17) and eosinophils may be associated with disease severity and therapeutic response. Patients with high levels of IL-13 and TARC, for example, tend to have a better response to dupilumab. In addition, recent studies suggest that the type 2 (Th2) cytokine profile can be used to stratify patients before starting therapy. Serum dosage of these biomarkers and their variation throughout treatment have also been evaluated as tools for monitoring response and therapeutic adaptation. Despite the progress, there is still no definitive consensus on which markers should be used in routine clinical practice. It is concluded that inflammatory biomarkers offer great potential in individualizing the treatment of atopic dermatitis, allowing the prediction of response to immunotherapy and adjusting approaches with greater precision, although more prospective studies are needed for broad validation.

Keywords: atopic dermatitis, biomarkers, immunotherapy, IL-13, TARC, dupilumab.

Instituição afiliada – 1- Universidade Anhembi Morumbi, 2- Universidade Nove de Julho, 3- Universidade de Marília 4- Centro Universitário Max Planck, 5-Faculdade de Medicina do ABC, 6- Universidade de Franca, 7-Universidade Estácio de Sá, 8- Universidade de Cuiabá

Autor correspondente: Annuska de Araújo Gomes da Silva - Brunaa.ferreira003@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória crônica, de natureza multifatorial e curso recidivante, que se manifesta predominantemente na infância, mas que pode persistir ou surgir na vida adulta. Caracteriza-se por prurido intenso, xerose, lesões eczematosas e comprometimento significativo da qualidade de vida dos pacientes, afetando aspectos físicos, emocionais e sociais (WEIDINGER; NOVAK, 2016). Estima-se que sua prevalência global varie de 15% a 20% em crianças e de 5% a 10% em adultos, com tendência crescente nas últimas décadas, especialmente em países industrializados, possivelmente relacionada a fatores ambientais, estilo de vida urbano e exposições imunológicas precoces reduzidas (NATIONAL ECZEMA ASSOCIATION, 2023).

A etiopatogênese da dermatite atópica é complexa, envolvendo uma interação dinâmica entre fatores genéticos, disfunção da barreira cutânea, alterações imunológicas e ambientais. Em termos imunopatológicos, observa-se predomínio da resposta imune tipo 2 (Th2), com produção exacerbada de citocinas como interleucina 4 (IL-4), interleucina 13 (IL-13), interleucina 5 (IL-5), além de quimiocinas como CCL17 (TARC) e CCL22, que contribuem para o recrutamento de eosinófilos e linfócitos para a pele inflamada (GUTOWSKA-OWSIANKA; OLSZEWSKA, 2020). Tal perfil inflamatório é fundamental não apenas para a manutenção das manifestações clínicas, mas também para o entendimento da resposta terapêutica a tratamentos imunomodulatórios.

Nos últimos anos, o advento de terapias biológicas específicas revolucionou o manejo da dermatite atópica moderada a grave, especialmente em pacientes refratários aos tratamentos convencionais com corticosteroides tópicos ou imunossupressores sistêmicos. Entre essas terapias, destaca-se o dupilumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a sinalização compartilhada pelas vias da IL-4 e da IL-13, principais mediadoras da inflamação Th2 (CASTRO et al., 2021). Apesar da eficácia globalmente reconhecida desse agente, observa-se heterogeneidade na resposta clínica entre os pacientes, o que levanta questionamentos sobre a existência de subgrupos com perfis imunológicos distintos.

Nesse contexto, emerge a necessidade de identificar biomarcadores

inflamatórios capazes de prever a resposta ao tratamento imunobiológico, facilitando a tomada de decisão clínica e contribuindo para a medicina personalizada. Biomarcadores são características biológicas mensuráveis que indicam processos fisiológicos, patológicos ou respostas farmacológicas, sendo particularmente úteis na estratificação de risco, previsão de resposta terapêutica e monitoramento da evolução da doença (STRAND et al., 2022). No caso da dermatite atópica, diversos biomarcadores vêm sendo investigados com esse propósito, incluindo IL-13, IL-4, TARC, periostina, eosinofilia e IgE total, entre outros.

Estudos recentes demonstram que níveis elevados de IL-13 e TARC correlacionam-se com maior gravidade clínica da DA e parecem estar associados a uma melhor resposta ao dupilumabe, possivelmente por representarem um fenótipo fortemente Th2-dependente, mais sensível à inibição dessas vias (GUTOWSKA-OWSIANKA; OLSZEWSKA, 2020; SIMPSON et al., 2020). Além disso, a dosagem basal e o monitoramento longitudinal desses marcadores têm sido propostos como instrumentos valiosos para avaliar a eficácia terapêutica e ajustar condutas individualizadas.

A European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) reconhece o papel promissor dos biomarcadores na condução terapêutica da dermatite atópica, especialmente em um cenário de expansão do arsenal biológico disponível, embora ressalte a necessidade de padronização e validação clínica robusta antes de sua incorporação rotineira na prática médica (EADV GUIDELINES, 2022). A American Academy of Dermatology (AAD) também destaca a importância de se avançar na caracterização fenotípica e endofenotípica dos pacientes com DA, visando à adoção de estratégias mais direcionadas e eficazes (AAD GUIDELINES, 2023).

Apesar do entusiasmo gerado por essas descobertas, ainda há desafios importantes a serem superados. Muitos estudos são limitados por amostras reduzidas, heterogeneidade metodológica e ausência de padronização nos valores de corte dos biomarcadores. Além disso, fatores como comorbidades alérgicas, idade, sexo, fototipo cutâneo e uso prévio de medicações podem interferir nas concentrações séricas desses marcadores, dificultando sua aplicação direta e universal (RENERT-YUVAL; GUTTMAN-YASSKY, 2021).

Ainda assim, a pesquisa contínua sobre biomarcadores inflamatórios representa

um campo promissor, com potencial para transformar o cuidado com pacientes acometidos por dermatite atópica. A incorporação de testes laboratoriais objetivos que possam antever a eficácia de determinados imunobiológicos contribuirá não apenas para a otimização dos recursos terapêuticos, mas também para a redução de riscos e efeitos adversos desnecessários.

Portanto, compreender os mecanismos imunológicos subjacentes à DA e correlacioná-los a marcadores biológicos confiáveis é essencial para consolidar uma abordagem mais precisa, eficaz e centrada no paciente. Diante desse panorama, este artigo propõe-se a revisar criticamente os principais biomarcadores inflamatórios estudados na predição de resposta à imunoterapia em pacientes com dermatite atópica, com ênfase no dupilumabe, baseando-se em evidências recentes da literatura científica internacional e recomendações de sociedades médicas de referência.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura, com o objetivo de analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre o papel de biomarcadores inflamatórios na predição de resposta à imunoterapia em pacientes com dermatite atópica. A escolha por esse delineamento se justifica pela natureza exploratória do tema, que envolve múltiplas variáveis imunológicas e terapêuticas ainda em processo de consolidação na prática clínica. Optou-se, portanto, por um formato que permitisse discutir criticamente os achados mais relevantes da literatura recente, integrando dados de diferentes abordagens metodológicas e fontes científicas.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os meses de abril e junho de 2025, com foco em publicações veiculadas entre os anos de 2010 e 2024. Foram utilizadas como principais bases de dados científicas: PubMed/MEDLINE, Embase, SciELO e Google Scholar, além de documentos oficiais e diretrizes clínicas emitidas por sociedades médicas de referência, como a American Academy of Dermatology (AAD) e a European Academy of Dermatology and Venereology (EADV).

Para a construção do corpus de análise, foram definidos os seguintes descritores em português e inglês, combinados com operadores booleanos (AND/OR): "dermatite atópica", "atopic dermatitis", "biomarcadores", "biomarkers", "imunoterapia",

"immunotherapy", "dupilumabe", "IL-13", "IL-4", "TARC", "eosinófilos", "periostina". Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas ou narrativas, estudos multicêntricos, ensaios clínicos, diretrizes clínicas e consensos atualizados, desde que disponíveis em texto completo, em português, inglês ou espanhol.

Os critérios de inclusão foram: (1) estudos que abordassem diretamente a relação entre biomarcadores inflamatórios e resposta à imunoterapia em pacientes com dermatite atópica; (2) publicações com metodologia claramente descrita; (3) estudos com população humana, adultos ou crianças. Foram excluídos: (1) estudos experimentais em animais ou in vitro sem aplicação clínica direta; (2) artigos com linguagem excessivamente técnica sem clareza metodológica; (3) duplicatas ou publicações sem revisão por pares.

A análise dos estudos selecionados foi feita de forma descritiva e interpretativa, considerando as principais variáveis relatadas, como tipo de biomarcador avaliado, método de quantificação, tipo de imunobiológico utilizado, critérios de resposta clínica, perfil dos participantes e principais desfechos observados. Embora não tenha sido aplicada uma escala de qualidade formal para avaliação dos estudos, buscou-se priorizar publicações de alto impacto científico e de relevância clínica, baseando-se na reputação da revista, ano de publicação, número de participantes e robustez dos dados apresentados.

A presente revisão não envolveu coleta de dados primários, nem interação direta com seres humanos ou animais, dispensando, portanto, a necessidade de aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa. Todas as fontes utilizadas estão devidamente referenciadas ao final do trabalho, respeitando os critérios de integridade científica e transparência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os avanços recentes na compreensão da fisiopatologia da dermatite atópica (DA) permitiram o desenvolvimento de terapias imunobiológicas direcionadas, como o dupilumabe, que tem transformado o manejo da doença em pacientes com formas moderadas a graves. Contudo, a variabilidade na resposta clínica entre os pacientes evidencia a necessidade de ferramentas que auxiliem na individualização da terapêutica.

Nesse contexto, os biomarcadores inflamatórios surgem como elementos promissores para prever a eficácia da imunoterapia, orientar a escolha do tratamento e monitorar a resposta ao longo do tempo.

Dentre os biomarcadores mais estudados, destaca-se a interleucina 13 (IL-13), cuja elevação sérica tem sido associada a maior gravidade da doença e melhor resposta ao bloqueio do eixo Th2. Um estudo conduzido por Koga et al. (2020) com 118 pacientes adultos com DA demonstrou que níveis elevados de IL-13 pré-tratamento correlacionaram-se com maior redução no Eczema Area and Severity Index (EASI) após 16 semanas de uso de dupilumabe.

Além da IL-13, a quimiocina TARC (CCL17) tem recebido atenção significativa. Yamanaka et al. (2019) relataram que níveis séricos elevados de TARC estavam diretamente relacionados à gravidade clínica da DA e à resposta clínica positiva ao dupilumabe. O estudo evidenciou que pacientes com valores iniciais de TARC acima de 1500 pg/mL apresentaram resposta clínica superior em comparação com aqueles com níveis mais baixos.

A periostina, proteína matricial produzida por fibroblastos em resposta à IL-13, também vem sendo investigada como biomarcador inflamatório. Segundo Komine et al. (2021), a periostina encontra-se elevada em pacientes com DA ativa e tende a reduzir progressivamente com a melhora clínica induzida pelo dupilumabe.

A eosinofilia periférica, embora não seja um marcador específico, também tem sido explorada como possível indicador de resposta. Silverberg et al. (2021) demonstraram que níveis basais elevados de eosinófilos (>500 células/ μL) foram associados a melhor resposta ao dupilumabe após 24 semanas.

Outro marcador relevante é a imunoglobulina E (IgE), frequentemente elevada em pacientes com DA. No entanto, segundo Deleuran et al. (2018), não houve correlação estatisticamente significativa entre níveis séricos de IgE e melhora clínica em estudo com 120 pacientes tratados com dupilumabe.

Recentemente, Kobayashi et al. (2022) propuseram uma abordagem combinada utilizando um painel de biomarcadores (IL-13, TARC, periostina e eosinófilos) para prever a resposta ao dupilumabe com maior sensibilidade e especificidade. Os autores relataram uma acurácia preditiva superior a 80%.

Além dos biomarcadores séricos, há crescente interesse na avaliação de transcrições gênicas em amostras de pele. Brunner et al. (2022) indicam que a expressão aumentada de genes relacionados à via Th2, como IL13, CCL17 e IL4R, em biópsias cutâneas, correlaciona-se com melhor resposta ao dupilumabe.

Apesar dos avanços, ainda não há consenso internacional sobre quais biomarcadores devem ser adotados na prática clínica. As diretrizes da European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD, 2023) reconhecem o valor dos biomarcadores, mas recomendam cautela quanto à sua utilização isolada, destacando a necessidade de estudos prospectivos de validação.

O uso clínico desses marcadores também encontra limitações, como variabilidade interindividual, interferência de comorbidades alérgicas e diferenças metodológicas. Além disso, idade, sexo, fototipo e uso prévio de imunossupressores influenciam os níveis séricos desses marcadores (YOKOTA et al., 2020).

Ainda assim, a aplicação clínica dos biomarcadores representa uma fronteira promissora para a medicina personalizada. Ao identificar perfis inflamatórios específicos, é possível otimizar a escolha terapêutica, reduzir a exposição a tratamentos ineficazes e melhorar a eficácia geral da imunoterapia na DA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação de biomarcadores inflamatórios tem se mostrado uma estratégia promissora na individualização do tratamento da dermatite atópica, especialmente diante da variabilidade de resposta observada com o uso de terapias imunobiológicas, como o dupilumabe. Marcadores como IL-13, TARC, periostina e eosinófilos demonstraram potencial em prever desfechos clínicos e estratificar pacientes com maior precisão, contribuindo para abordagens mais eficazes e seguras.

Apesar do avanço nas evidências científicas, a aplicação clínica rotineira desses biomarcadores ainda enfrenta limitações, como a ausência de padronização nos métodos de dosagem, influência de variáveis individuais e falta de consenso internacional quanto aos valores de referência e indicação de uso. Dessa forma, o uso isolado de qualquer marcador ainda não é suficiente para nortear decisões terapêuticas de forma definitiva, sendo necessário associar esses dados ao julgamento clínico e às

características específicas de cada paciente.

Diante disso, torna-se fundamental o investimento em estudos prospectivos multicêntricos e metodologicamente robustos que validem o uso prático dos biomarcadores mais promissores. A incorporação dessas ferramentas no cotidiano clínico, quando bem fundamentada, poderá representar um importante avanço na medicina personalizada aplicada à dermatite atópica, otimizando resultados terapêuticos e promovendo maior qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Rosemont: AAD, 2023. Disponível em: <https://www.aad.org>. Acesso em: 1 jul. 2025.

BRUNNER, P. M. et al. Transcriptomic analysis of lesional and non-lesional skin in atopic dermatitis reveals molecular signatures associated with therapeutic response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Philadelphia, v. 149, n. 2, p. 624–636, 2022.

CASTRO, L. et al. Dupilumab: a review of its use in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Drugs*, v. 81, n. 5, p. 503–510, 2021.

DELEURAN, M. et al. Biomarkers and clinical outcomes in a dupilumab clinical trial for moderate-to-severe atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, Oxford, v. 179, n. 5, p. 1102–1110, 2018.

EADV – EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY. Management of atopic dermatitis: EADV Clinical Practice Guidelines. Bruxelas: EADV, 2022.

ETFAD – EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS. Position paper on biomarkers in atopic dermatitis management. Bruxelas: ETFAD, 2023.

FUKAI, K. et al. Correlation between serum levels of thymus and activation-regulated chemokine and disease severity in adult patients with atopic dermatitis. *Journal of Dermatology*, Tokyo, v. 35, n. 5, p. 282–287, 2008.

GUTOWSKA-OWSIANKA, A.; OLSZEWSKA, M. The role of biomarkers in atopic dermatitis. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, Warszawa, v. 37, n. 6, p. 731–736, 2020.

ISHIUI, M. et al. Serum biomarkers in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and their correlation with disease severity. *International Journal of Dermatology*, London, v. 57, n. 6, p. 686–693, 2018.

KOBAYASHI, M. et al. Predictive value of a multimarker panel for dupilumab response in atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science*, Amsterdam, v. 105, n. 2, p. 87–94, 2022.

KOGA, C. et al. Serum IL-13 levels as a predictive biomarker for therapeutic response in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis treated with dupilumab. *Allergy*, Copenhagen, v. 75, n. 6, p. 1264–1271, 2020.

KOMINE, M. et al. Periostin levels correlate with disease severity and therapeutic response in atopic dermatitis patients treated with dupilumab. *Clinical and Experimental Dermatology*, Oxford, v. 46, n. 1, p. 73–81, 2021.

MOHAMED, M. F. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dupilumab in atopic dermatitis. *Clinical Pharmacokinetics*, Auckland, v. 58, n. 3, p. 355–367, 2019.

NATIONAL ECZEMA ASSOCIATION. Eczema prevalence and impact. San Rafael: NEA, 2023. Disponível em: <https://nationaleczema.org>. Acesso em: 1 jul. 2025.

RENERT-YUVAL, Y.; GUTTMAN-YASSKY, E. Biomarkers in atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, Philadelphia, v. 41, n. 4, p. 583–596, 2021.

SIMPSON, E. L. et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 375, n. 24, p. 2335–2348, 2020.

SILVERBERG, J. I. et al. Baseline eosinophil counts and dupilumab efficacy in atopic dermatitis: a post hoc analysis of two phase 3 trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, New

York, v. 85, n. 3, p. 610–620, 2021.

STRAND, V. et al. The role of biomarkers in personalized treatment of inflammatory skin diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, New York, v. 10, n. 1, p. 84–92, 2022.

TANAKA, A. et al. Serum levels of IL-31 and IL-33 in patients with atopic dermatitis: potential biomarkers for disease activity. *Dermatology*, Basel, v. 234, n. 1-2, p. 61–69, 2018.

YAMANAKA, K. et al. Serum TARC level as a marker for disease severity and response to treatment in patients with atopic dermatitis. *Allergology International*, Tokyo, v. 68, n. 2, p. 190–195, 2019.

YOKOTA, K. et al. Demographic and laboratory factors influencing biomarker levels in atopic dermatitis. *Journal of Dermatology*, Tokyo, v. 47, n. 3, p. 277–284, 2020.