



RELAÇÃO DOS MICRORNAS COM A SEVERIDADE DA DERMATITE ATÓPICA: UMA METANÁLISE

Isabelly Silva Schreiner Paz¹ Michele Andressa Vier Wolski²

¹Acadêmica do Curso de Biomedicina, Campus Ponta Grossa-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Voluntária PVIC- UniCesumar. Isabellypazbiom@gmail.com

²Orientadora, Doutora, Docente no Curso de Biomedicina, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI.

RESUMO

A dermatite atópica é uma doença dermatológica que apresenta uma sintomatologia complexa e ainda não definida completamente pela literatura, além disso, não há exames laboratoriais específicos para sua detecção. Nesse contexto, se torna essencial a presença de biomarcadores moleculares para diagnosticar e avaliar a severidade. Dessa forma, esse estudo tem como objetivo avaliar a relação entre a expressão de microRNAs (miRNAs) e a severidade da DA. O estudo consiste em uma metanálise que foi realizada a partir da filtragem de artigos selecionados na base de dados PubMed. Foram incluídos apenas estudos observacionais que atenderam aos critérios do checklist do CASP e foram triados com o auxílio do software Rayyan. Os dados extraídos dos 3 artigos selecionados foram tabulados no Excel e em seguida realizou-se a metanálise no software JASP. Os resultados parciais apresentaram alta taxa de heterogeneidade e possíveis resultados diferentes em estudos futuros. A partir do estudo, espera-se compreender a relação entre a severidade da DA e a expressão de miRNAs.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores; Dermatopatias; Software;

1 INTRODUÇÃO

Dermatite Atópica (DA) é uma das inflamações de pele mais comuns, caracterizada por eczema recorrente e prurido intenso. A DA é considerada como resultado de interações complexas entre fatores ambientais, imunológicos e genéticos além disso, está associada a anormalidades na função da barreira da pele tornando-a mais permeável a alérgenos, irritantes e micróbios. Dessa forma, a exploração de potenciais biomarcadores e a obtenção de uma melhor compreensão sobre a fisiopatologia da doença tornam-se cruciais para o desenvolvimento de tratamentos eficazes. Pesquisas em andamento envolvendo miRNAs são promissoras para um manejo mais adequado da DA no futuro (Khosrojerd et al., 2024; Acharjee et al., 2021; Zhong et al., 2021).

Os microRNAs (miRNAs) são uma classe de pequenas moléculas de RNA que desempenham papel fundamental na regulação gênica pós-transcricional, influenciando vários processos celulares. São cadeias únicas de RNA não codificante, com aproximadamente 22 a 25 nucleotídeos, capazes de modular negativamente a expressão gênica ao se ligarem à região não codificante 3' de múltiplos RNAs mensageiros (mRNA), o que leva à degradação ou à repressão da tradução desses mRNAs (Hernández-Rodríguez et al., 2020; Khosrojerdi et al., 2024).

A severidade da DA é variável e pode ser resistente ao tratamento, sua avaliação é o primeiro passo recomendado pelas diretrizes para a escolha da abordagem terapêutica mais adequada. Diversas ferramentas foram criadas para auxiliar na definição da severidade da DA, as medidas validadas incluem o índice SCORing AS (SCORAD) e o Eczema Area and Severity Index (EASI). Ambas levam em conta os sinais clínicos e a área afetada, além do SCORAD considerar também a subjetividade do prurido (Fishbein et al., 2020).

Diante do exposto, o presente estudo busca lançar luz a questão da relação entre a DA e os miRNAs, trazendo dados analíticos através da metanálise. O aprofundamento



desse conhecimento pode contribuir para melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na DA, auxiliando no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e diagnósticas. Ademais, a identificação de miRNAs associados à gravidade da doença pode abrir caminhos para personalização do tratamento, permitindo abordagens mais direcionadas e eficazes, de acordo com o perfil de cada paciente.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática na base de dados PubMed, utilizando os descritores: “atopic dermatitis”, “miR-155”, “miR-21”, “miR-146a”, “miR-203”, “miR-124”, “miRNA”, “severity” e “biomarker”, combinados por operadores booleanos (“AND” e “OR”). Foram incluídos estudos que analisaram a expressão de microRNAs em pacientes com dermatite atópica (DA), estudos originais observacionais que relataram dados estatísticos como AUC (“Area Under the Curve”), OR (“Odds Ratio”) ou correlações, envolveram humanos e foram publicados nos últimos 5 anos, em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos artigos de revisão, relatos de caso, teses, dissertações e estudos que não apresentaram dados estatísticos utilizáveis.

A triagem final foi realizada utilizando o software Rayyan. Foram selecionados 84 artigos, desses, apenas 3 atenderam às características supracitadas, após sua leitura na íntegra. Além disso, os estudos selecionados passaram pelo checklist do CASP com as seguintes perguntas: 1. O objetivo do estudo é claramente definido? 2. A população do estudo é adequadamente descrita? 3. O estudo utilizou um desenho adequado para responder à pergunta da pesquisa? 4. A exposição (microRNAs) foi medida de maneira válida e confiável? 5. Os desfechos (gravidade da DA) foram avaliados de maneira confiável? 6. O estudo considerou e ajustou fatores de confusão relevantes? 7. (se aplicável) O seguimento dos participantes foi longo o suficiente para capturar os desfechos? 8. Os resultados foram analisados de forma apropriada? 9. O estudo apresenta vieses de publicação ou conflitos de interesse? 10. Os achados podem ser aplicados ao contexto da sua pesquisa? 11. O estudo agrega conhecimento relevante para a prática clínica ou científica?

As metanálises fornecem resumos das melhores evidências disponíveis em artigos devido a sua capacidade de consolidar as evidências sobre um tópico específico, quando viável, as metanálises que usam técnicas estatísticas apropriadas, podem sintetizar dados quantitativos de estudos primários para fornecer estimativas resumidas. Uma dificuldade encontrada é que os estudos componentes podem relatar seus resultados de maneiras diferentes. Aqui, enquanto alguns traziam os valores de OR, outros trabalhavam com AUC e embora ambos sejam medidas resumidas válidas de precisão diagnóstica, elas estão em métricas diferentes, o que torna problemática a combinação de estudos na metanálise. Portanto, no presente estudo, os valores de AUC foram extraídos diretamente do artigo e posteriormente convertidos em OR (Figura 1) permitindo que ambos fossem combinados no mesmo modelo da metanálise. Após isso, foi montada a Tabela 1 e carregada ao JASP, para a realização da metanálise (Frank et al., 2023; Walter; Sinuff. 2019).

$$\log(\text{OR}) = \pi \cdot \frac{\text{AUC} - 0,5}{\sqrt{(1 - \text{AUC}) \cdot \text{AUC}}}$$
$$\text{OR} = e^{\log(\text{OR})}$$

Figura 1- Fórmula da conversão de AUC em OR.

Fonte: WALTER; SINUFF, 2007.

log(OR): logaritmo natural da razão de chances (odds ratio); π (pi): constante matemática (~3,1416), atua como fator de ajuste na equação; AUC: representa a capacidade discriminativa do teste diagnóstico;



0,5: valor de referência para um teste sem capacidade discriminativa (equivalente ao acaso);

Tabela 1: Tabela utilizada para a realização da metanálise no JASP.

Study ID	Effect Size (logOR)	SE (Erro Padrão)
miR-155	3.649	0.51
miR-451a	2.949	0.50
miR-203 (soro)	1.484	0.50
miR-483-5p (soro)	1.452	0.50
miR-203 (urina)	1.227	0.50

Fonte: Elaborado pela autora

Study ID: miRNA analisado no estudo; Effect Size (logOR): valor de logOR calculado com base no valor de AUC encontrado nos estudos analisados; SE (Erro Padrão): erro padrão de logOR estimado pela falta do erro exato nos estudos.

3 RESULTADOS PARCIAIS E DISCUSSÕES

Foram incluídos 4 resultados de 3 estudos diferentes, que relataram correlações entre a expressão de miRNAs e variáveis relacionadas à severidade da DA ou marcadores inflamatórios. Com a realização da metanálise, foi possível concluir que todos os estudos apontam que a alta expressão destes miRNAs está associada com a presença da DA moderada/grave. Além disso, a odds ratio média combinada (≈ 8.58) mostra que em média, pacientes com altos níveis desses miRNAs têm quase 9 vezes mais chances de ter DA. O p-valor= 0.011 mostra que o efeito é estatisticamente significativo. Há heterogeneidade significativa ($p=0.001$), ou seja, os estudos não estão medindo exatamente o mesmo efeito, o que já era esperado, justificando a escolha do modelo de efeitos aleatórios (Tabela 2).

Tabela 2: Teste de heterogeneidade

Model Summary

Residual Heterogeneity Test

Q _e	df	p
18.322	4	0.001

Pooled Effect Size Test

Estimate	Standard Error	t	df	p
2.150	0.483	4.455	4.000	0.011

Fonte: Elaborado pela autora no software JASP (versão 0.19.0.3)

Q_e: estatística Q de heterogeneidade residual entre os estudos; df: graus de liberdade; p: valor de significância estatística; Estimate: tamanho de efeito combinado (effect size) calculado; Standard Error: erro padrão de estimativa; t: valor do t teste para efeito combinado.

O intervalo de confiança para o log (OR) é de [0.810; 3.489] o que indica que se tem 95% de confiança de que o valor verdadeiro do efeito se encontra nesse intervalo



(Tabela 3). Convertendo os extremos, percebe-se que o OR está entre 2,25 e 32,76, o que caracteriza um efeito positivo forte. O Intervalo Preditivo mostra onde o efeito de um novo estudo futuro pode cair, mostrando que um novo estudo tem chance de encontrar um efeito contrário. O tau representa moderada a alta heterogeneidade, reforçando o modelo de efeitos aleatórios. Com isso, os miRNAs avaliados têm forte associação com a severidade da DA, porém os estudos apresentam variedades entre si.

Tabela 3: Estimativas meta-analíticas.

Meta-Analytic Estimates

	Estimate	95% CI		95% PI	
		Lower	Upper	Lower	Upper
Effect Size	2.150	0.810	3.489	-0.818	5.117
τ	0.954	0.405	3.063		
τ^2	0.909	0.164	9.382		

Fonte: Elaborado pela autora no software JASP (versão 0.19.3.0)

Effect Size: tamanho de efeito combinado estimado pela metanálise; 95% CI: intervalo de confiança de 95% do tamanho de efeito; 95% PI: intervalo preditivo de 95%, que representa a faixa esperada para efeitos em novos estudos semelhantes; τ (tau): desvio-padrão da distribuição dos efeitos verdadeiros entre os estudos (heterogeneidade); τ^2 (tau ao quadrado): variância entre os efeitos verdadeiros nos estudos incluídos.

Os resultados corroboram a hipótese de certos miRNAs estão regulados de forma distinta conforme a gravidade da doença e indica que têm potencial como biomarcadores de severidade, especialmente miR-155 e miR-203, já relatados na literatura. Porém há limitações diante de poucos estudos disponíveis na literatura e com diferenças metodológicas e tipos de amostra (soro, urina, PBMCs).

No forest plot (Figura 2) cada estudo individual apontou um OR > 1, indicando que há uma associação entre altos níveis de miRNA e a gravidade da dermatite atópica. O intervalo de confiança em alguns estudos é mais amplo (menor amostra), o que indica maior incerteza, enquanto outros são mais estreitos (maior precisão). Nenhum dos intervalos de confiança cruzou o valor de OR= 1, o que reforça que todos os estudos apresentam efeito positivo e significativo em favor da associação entre miRNA e severidade. Além disso, o diamante está posicionado completamente à direita da linha de OR=1, indicando um efeito positivo significativo. O intervalo de confiança do efeito combinado foi amplo, mas ainda dentro de uma faixa indicando um efeito forte ([OR entre 2,25 e 32,76]). O forest plot mais uma vez sugere heterogeneidade, justificando o modelo de efeitos aleatórios, o intervalo preditivo indica que futuros estudos podem variar consideravelmente.

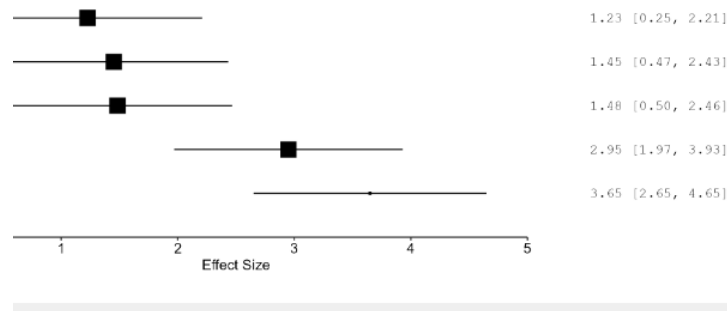


Figura 2- Gráfico do tipo Forest Plot representando os tamanhos de efeito das estimativas individuais e combinadas.

O gráfico apresenta os tamanhos de efeito (Effect Size) e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) para cada estudo individual (linhas superiores) e para o efeito combinado (linha inferior). Os quadrados



representam o tamanho de efeito de cada estudo e o seu tamanho reflete o peso de cada estudo na análise. As linhas horizontais representam o intervalo de confiança. A linha central da figura representa o ponto estimado do efeito médio global.

Fonte: Elaboração da autora utilizando o software JASP (versão 0.19.3.0)

4 CONCLUSÃO

Esta metanálise demonstrou que níveis elevados de certos miRNAs estão significativamente associados à gravidade da dermatite atópica, reforçando seu potencial como marcadores de severidade. O gráfico tipo forest plot mostrou que todos os estudos apontaram Odds Ratio maiores que 1, com um OR médio combinado de 8,58, indicando que pacientes com alta expressão de miRNAs têm quase 9 vezes mais chance de apresentar DA moderada ou grave. O intervalo de confiança (IC 95%) não cruzou o valor nulo, reforçando a significância estatística.

Ainda assim, a presença de heterogeneidade entre os estudos, evidenciada também no intervalo preditivo, reforça a necessidade de padronização de metodologias, tipos de amostra e critérios de severidade. Apesar das limitações, como número reduzido de estudos disponíveis, os achados sugerem que os miRNAs avaliados apresentam potencial promissor como biomarcadores diagnósticos e prognósticos, especialmente miR-155 e miR-203. Entretanto, ainda há necessidade de padronização de métodos para diminuir a heterogeneidade entre os estudos.

5 REFERÊNCIAS

- ACHARJEE, A. *et al.* Multi-omics-based identification of atopic dermatitis target genes and their potential associations with metabolites and miRNAs. ***American Journal of Translational Research***, v. 13, n. 12, p. 13697–13709, 2021.
- FISHBEIN, A. B. *et al.* Update on atopic dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection. ***Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice***, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 91–101, 2020.
- FRANK, R. A. *et al.* How to critically appraise and interpret systematic reviews and meta-analyses of diagnostic accuracy: a user guide. ***Radiology***, v. 307, n. 3, p. e221437, 2023.
- HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, R. T.; AMEZCUA-GUERRA, L. M. The potential role of microRNAs as biomarkers in atopic dermatitis: a systematic review. ***European Review for medical and Pharmacological Sciences***, v. 24, n. 22, p. 11804–11809, 2020.
- KHOSROJERDI, M. *et al.* The role of microRNAs in atopic dermatitis. ***Non-coding RNA Research***, [S.l.], v. 9, n. 4, p. 1033–1039, 2024.
- WALTER, S. D.; SINUFF, T. Studies reporting ROC curves of diagnostic and prediction data can be incorporated into meta-analyses using corresponding odds ratios. ***Journal of Clinical Epidemiology***, v. 60, n. 5, p. 530–534, 2007.
- ZHONG, Y. *et al.* Identification of immunological biomarkers of atopic dermatitis by integrated analysis to determine molecular targets for diagnosis and therapy. ***International Journal of General Medicine***, [S.l.], v. 14, p. 8193–8209, 2021.