Copyright © 1997 - 2026 Dr. Pierre d´Almeida Telles Filho

Asma

ABORDAGEM MULTI-ÔMICA E BIOLÓGICOS NA ASMA

A introdução do tratamento com imunobiológicos marcou acentuadamente a abordagem da asma grave, notadamente a asma severa refratária, reduzindo consideravelmente a frequência de exacerbações, restabelecendo a qualidade de vida e a função pulmonar. O conceito emergente da medicina de precisão com estratégias com base em fatores genéticos visa atuar sobre os mecanismos imunológicos da doença. Na atualidade indagamos de que forma irão atuar na asma os biomarcadores genômicos, proteômicos, metabolômicos e transcriptômicos na escolha do tratamento imunobiológico, de acordo com o perfil molecular individualizado.

1. Introdução

Os biomarcadores exercem atualmente atribuições no diagnóstico, fenotipagem, monitoramento, prognóstico e previsão da resposta ao tratamento da asma.[1] Esses marcadores na asma moderada a grave predizem melhor a resposta antes de iniciar o biológico, mas uma parcela significativa de pacientes não responde adequadamente ao tratamento, mesmo apresentando perfil de biomarcadores semelhantes.[2-6] Existem relatos de estudos sobre a eficácia no "mundo real" em que após 12 meses de tratamento cerca de 104 (21%) dos 501 pacientes sem tratamento prévio com biológicos foram considerados não responsivos.[7,8]

A escolha atual inicial ocorre de forma objetiva:

Paciente eosinófilos + FeNO + IgE + alergia + exacerbações escolha do biológico

No futuro, na medicina de precisão da asma, o modelo poderá ser via abordagem multi-ômica a qual atua como ferramenta que tenta capturar a heterogeneidade real dos endótipos, permitindo a escolha mais adequada dos imunobiológicos. Cada camada "ômica" contribui de forma diferente.[9] O modelo poderá ser:

Paciente genoma + transcriptoma + proteoma + metaboloma + fenótipo clínico assinatura molecular via patogênica dominante biológico mais provável de responder

Isso é especialmente relevante, pois a asma é uma doença respiratória heterogênea, impulsionada por diferentes vias inflamatórias. Assim, os pacientes podem apresentar perfis inflamatórios e mecanismos moleculares predominantes distintos, frequentemente com sobreposição entre eles. Por exemplo:

- paciente A ativação predominante do eixo IL-4 / IL-13 / STAT6;
- paciente B inflamação eosinofílica associada predominantemente à via da IL-5;
- paciente C ativação de alarminas epiteliais, especialmente da TSLP;
- paciente D inflamação predominantemente neutrofílica Th1 / Th17;
- paciente E combinação de múltiplas vias inflamatórias.

Já existem estudos como o ADEPT e o U-BIOPRED que demonstraram que agrupamentos de pacientes podem apresentar assinaturas clínicas e moleculares distintas e relativamente estáveis oferecendo uma base para tratamentos individualizados.[10,11]

O estudo ADEPT destacou que o fenótipo Th2-baixo (neutrofílico) representa uma população clínica pouco atendida, onde os corticoides clássicos são menos eficazes e ainda faltam tratamentos biológicos direcionados, o que impulsiona a busca contínua por novos fármacos neste nível.[10]

2. Genômica



A genômica é a aplicação ômica mais antiga e usual na medicina e estuda o DNA e suas variações. O estudo de associação genômica ampla – GWAS (*Genome-wide association studies*) é uma aplicação representativa da genômica para detectar a variação de sequência existente em todo o genoma humano,[12] isto é, polimorfismos de nucleotídio único (SNPs), e selecionar SNPs que definem predisposição a doenças e respostas a medicamentos. Os estudos mostram ligações estatísticas entre o marcador genético e uma característica, mas não confirmam que o marcador seja o causador da doença. Contribuem com variantes associadas a risco de asma grave, resposta a corticoides e, em menor grau, a resposta a biológicos. Identifica mutações em genes que codificam receptores de citocinas. Ainda é a camada com menor grau de aplicação prática direta na escolha de biológicos no dia a dia clínico, servindo mais para estratificação de risco populacional e pesquisa de novos alvos terapêuticos. Ela ajuda a prever se o paciente tem propensão genética a responder (ou rejeitar) determinado biológico.[13-15]

A integração de diferentes tipos de dados genéticos e funcionais permitiu identificar 40 genes efetores de alta confiança associados à asma, tanto de início na infância quanto na idade adulta. Entre eles, (IL13, IL4R e TSLP)[13] já são alvos de medicamentos biológicos aprovados, enquanto TNFSF4 (OX40L)[14] e IL33[15] estão sendo investigados em ensaios clínicos para asma grave e doenças alérgicas. Os resultados indicam que genes com forte evidência genética de participação na doença são candidatos promissores para o desenvolvimento de novos medicamentos.

A integração da genética com diversas camadas ômicas, como **epigenômica**, transcriptômica e proteômica, associada a métodos estatísticos avançados, permitirá a caracterização mais precisa de genes causais e da endotipagem molecular. Em síntese, essa integração pode acelerar a identificação de biológicos mais mecanisticamente fundamentados, orientar sua aplicação a endótipos específicos e reduzir o desgaste no desenvolvimento clínico — especialmente em doenças heterogêneas como a asma.

O problema é que uma variante genética geralmente não determina sozinha a resposta a um imunobiológico, estando relacionada a outros processos como transcrição, tradução e outros processos. Ela funciona como uma espécie de "programação de fundo" que aumenta ou reduz a probabilidade de determinado circuito imunológico estar ativo. Uma possivel evolução seria:

Genótipo probabilidade de determinado endótipo probabilidade de resposta a determinado alvo

Genômica = DNA: predisposição, não o estado atual

Entretanto, nenhum perfil genético isolado é suficientemente validado para selecionar rotineiramente omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe, dupilumabe ou tezepelumabe. A farmacogenômica da asma ainda não alcançou o nível de aplicação que já existe, por exemplo, em algumas doenças monogênicas.

3. Transcriptômica

O DNA precisa ser lido e transcrito. Os produtos da transcrição gênica são denominados de transcritos e um



transcriptoma é o conjunto de todos os produtos da transcrição gênica presentes em uma célula. A transcriptômica analisa o conjunto completo de transcritos de RNA (como mRNA, micro RNA e RNAs não codificantes) produzidos pelo genoma em condições específicas. Isso permite identificar novos genes, vias regulatórias e alvos terapêuticos associados à patogênese da asma.[16] Reflete quais genes estão "ligados" ou "desligados" em determinado momento, em determinada célula, o que é bem diferente da genômica, que tem natureza estática e é praticamente o mesmo em todas as células. A transcriptômica reflete o que a célula está fazendo no momento. Estuda a resposta a medicamentos e variações celulares em tempo real. É o estudo do perfil de expressão gênica RNA – no sangue, escarro, células epiteliais, células T, eosinófilos, células do lavado broncoalveolar (LBA) e tecido brônquico etc.

Transcriptômica = RNA: expressão celular atual

A tecnologia mais simples, rápida e barata utilizada em transcriptômica é o sequenciamento de RNA em larga escala (*bulk RNA sequencing*) que permite qualificar **e** quantificar transcritos de RNA a partir de pequenas amostras.[17] Entretanto, dominando as publicações mais recentes sobre asma, está o sequenciamento de RNA de célula única (*scRNA-seq*), que revela melhor a diversidade celular de um tecido. É uma técnica que apesar do maior custo e por exigir protocolos microfluídicos complexos está em ascensão.[18,19]

A transcriptômica é hoje a camada mais madura clinicamente. A assinatura de expressão gênica "Th2-alto" nas vias aéreas (baseada em genes como *POSTN, CLCA1, SERPINB2* foi o que originalmente definiu os endótipos T2-alto (inflamação eosinofílica/alérgica) ou T2-baixo (neutrofílica ou paucigranulocítica) e continua sendo referência para estudos de resposta a biológicos.[20]

A transcriptômica amplia a compreensão da patogênese da asma. Um estudo relacionou o transcriptoma de

células do escarro induzido à gravidade da doença. Na coorte de validação, genes como ZNF331, C163, MACC1, ADAMTS2 e C3 apresentaram expressão aumentada na asma grave. O C3 também demonstrou elevado poder preditivo de gravidade (AUC de 0,890), destacando-se como possível biomarcador para a prática clínica.[21]

Estudos de transcriptômica em escarro através da análise de compostos orgânicos voláteis (COVs) exalados oferece um método rápido e não invasivo para identificação de fenótipos inflamatórios específicos na asma, como os subtipos eosinofílicos e neutrofílico. Substitui ou complementa exames como escarro induzido ou mesmo a coleta de sangue, analisando o hálito através de cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS) ou tecnologias de eNose (nariz eletrônico). Detecta padrões distintos de compostos orgânicos voláteis correspondentes à inflamação tipo 2 (eosinofílica) e à inflamação não tipo 2 (neutrofílica).[22,23]

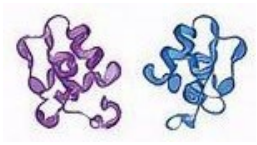
Assim se encontrarmos aumento em IL-4 / IL-13 / STAT6 / CLCA1 / POSTN / SERPINB2 Isso sugere assinatura T2 / IL-4– IL-13. Nesse caso, é possível considerar maior probabilidade de resposta terapêutica ao bloqueio desse eixo, especialmente com o uso de dupilumabe.

⬆ IL-5 / *eosinophil-associated genes* / *eosinophil activation pathways* poderia indicar predominância do eixo IL-5-eosinófilo, favorecendo estratégias anti-IL-5 / IL-5R.

E uma assinatura de ativação epitelial: ⬆ TSLP / IL-33 / IL-25-related pathways poderia apontar para um fenótipo em que o epitélio funciona como indicador de inflamação, tornando o eixo TSLP particularmente interessante.

Já a coorte U-BIOPRED – uma das mais robustas em asma grave – ao avaliar transcriptoma de sangue e escarro associado a controle de sintomas teve um resultado importante negativo: nenhuma característica estável foi identificada na transcriptômica ou na proteômica de escarro associada ao controle de sintomas da asma. Esse achado ilustra bem o principal problema do campo: reprodutibilidade.[24]

4. Proteômica



Enquanto o genoma humano é relativamente estático, o proteoma é extremamente dinâmico, variando de acordo com o tipo celular, o estado fisiológico e as condições ambientais e inflamatórias. Além disso, modificações pós-traducionais, fosforilação, acetilação e glicosilação ampliam significativamente a diversidade, a complexidade e a heterogeneidade funcional das proteínas celulares, regulando sua atividade, localização, estabilidade e interações moleculares.

A proteômica estuda, em larga escala, o conjunto de proteínas presentes em uma determinada amostra biológica, permitindo sua identificação e, dependendo da metodologia empregada, sua quantificação. Na asma, as análises podem ser realizadas em sangue ou soro, escarro induzido, LBA, células e tecido brônquico.[25] Entre as principais plataformas utilizadas estão as técnicas baseadas em espectrometria de massa, as plataformas de proteômica por afinidade, os microarranjos de proteínas e os microarranjos de proteínas de fase reversa.[26]

A principal vantagem conceitual da proteômica é que ela avalia moléculas efetoras que refletem diretamente processos biológicos em atividade, complementando a informação obtida por biomarcadores celulares, como contagem de eosinófilos.[27] Assim, enquanto a eosinofilia fornece uma informação importante sobre a inflamação tipo 2, a análise proteômica pode revelar quais mediadores e vias moleculares estão efetivamente ativos. Entretanto, essa aplicação ainda é predominantemente investigacional, e a utilização rotineira de assinaturas proteômicas para selecionar um imunobiológico específico ainda requer validação clínica e padronização.

Enquanto a transcriptômica diz: "o gene esta sendo transcrito",

a proteômica questiona:

"qual proteína está efetivamente presente e em que quantidade?"

Isto se torna pertinente porque:

RNA ⬆ ≠ necessariamente proteína ⬆ ≠ necessariamente atividade biológica ⬆

Podemos estudar:

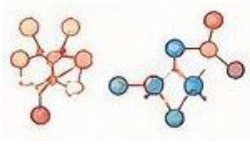
- citocinas
- receptores
- proteínas de remodelamento
- mediadores de derivados de mastócitos
- quimiocinas
- proteínas epiteliais
- proteínas relacionadas a eosinófilos
- proteínas associadas à ativação de células T2

Algumas proteínas já funcionam como biomarcadores indiretos de determinados circuitos como por exemplo:

Periostina IL-13/T2	**FeNO atividade epitelial induzida por IL-13**	**Eosinófilos eixo IL--5**

A proteômica transforma centenas ou milhares de proteínas em um perfil resumido que funcionaria como uma espécie de "marca biológica" – ou assinatura proteômica, algo que pode ajudar a identificar estados clínicos, prever riscos ou **orientar tratamentos.**

5. Metabolômica



A metabolômica estuda os metabólitos — moléculas intermediárias e produtos finais do metabolismo — em células, tecidos ou fluidos biológicos. O perfil metabólico pode indicar o estado geral do organismo e a resposta a medicamentos, representando o fenótipo metabólico — o resultado funcional em tempo real de processos como a inflamação da asma. Dependendo da amostra, como saliva, sangue, urina, a coleta pode ser não invasiva ou minimamente invasiva. Esses metabólitos incluem aminoácidos, ácidos graxos, açúcares e outros compostos de baixo peso molecular. A análise metabolômica pode refletir mudanças dinâmicas da fisiologia celular e identificar níveis ou proporções anormais de metabólitos associados a doenças.[27]

Como, por exemplo, pacientes que apresentam processos oxidativos intensos do ácido araquidônico que originam altas concentrações de leucotrienos e prostaglandinas, que sinalizam inflamações mais graves, o que os torna mais responsivos a intervenções biológicas precoces, antes que ocorra remodelamento das vias aéreas.

A metabolômica avalia:

- lipídios
- ácidos graxos
- produtos de oxidação
- mediadores derivados da microbiota
- aminoácidos
- metabólitos energéticos
- mediadores lipídicos

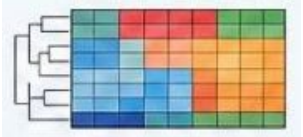
Metabolômica: consequência funcional

Pode ser realizada no: sangue, urina, escarro, condensado do ar exalado – próprio ar expirado (**breathomics**).[22]

Já existem publicações mostrando padrões metabólicos que conseguem distinguir diferentes apresentações da asma e que metabólitos específicos podem associar-se à hiper-responsividade, função pulmonar e inflamação eosinofílica ou neutrofílica.[28]

Em um estudo multiômico do escarro, a asma neutrofílica diferenciou-se de controles saudáveis principalmente por alterações em metabólitos derivados do triptofano — especialmente o ácido quinolínico, o ácido 5-hidroxiindol-3-acético, a acetil-N-formil-5-metoxiquinurenamina e o 2-cetoadípico. Já a asma eosinofílica associou-se a alterações no metabolismo das pirimidinas em relação aos controles e, frente ao fenótipo neutrofílico, foi caracterizada sobretudo por vias do metabolismo do ácido araquidônico.[29] Essas assinaturas metabolômicas correlacionaram-se com perfis microbianos específicos das vias aéreas, sugerindo que interações microbiota-metabólitos podem modular a inflamação local.

6. Integração Multiômica

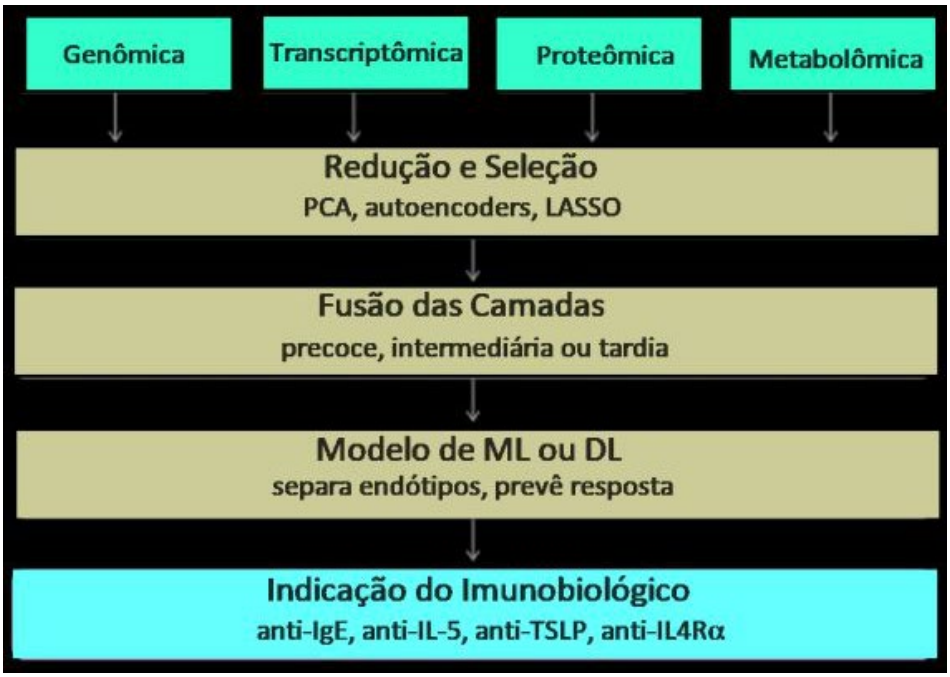


A totalidade dos dados provenientes de múltiplas plataformas analíticas constitui o maior potencial da abordagem multiômica, ao viabilizar a construção de "**impressões digitais**" moleculares específicas **para cada paciente**. Essa abordagem permite uma estratificação clínica mais precisa e favorece a seleção do imunobiológco mais adequado ao perfil individual. Contudo, essa integração permanece desafiadora. Diferentes tecnologias ômicas apresentam níveis distintos de precisão, escalas e padrões de ruído e a relação sinal-ruído nas medições multiômicas frequentemente compromete a integração. Entre os principais obstáculos estão os altos custos, a ausência de padronização entre métodos, a complexidade e heterogeneidade dos dados e necessidade de validação robusta em estudos clínicos de grande escala.[9]

A dificuldade central aqui não é "fazer IA", é uma assimetria de números: um estudo de asma com 200 pacientes pode gerar ~20.000 transcritos, ~800.000 sítios de metilação, cerca de ~5.000 proteínas e alguns milhares de metabólitos. Assim, temos milhares a milhões de variáveis para poucas dezenas ou centenas de pacientes — o **clássico p>>n**. Nesse regime, modelos não regularizados tendem a encontrar "padrões perfeitos" que são, na verdade sobreajuste ao **ruído**. Toda a maquinária de **Redução da Dimensionalidade** e **Seleção de Atributos** existe para mitigar esse risco antes da etapa de modelagem.[30]

O fluxo típico é esse: ⤵⤵⤵

Tabela 1 – Sequência Partindo de cada Ômica Até a Indicação do Biológico



Cada camada responde a uma pergunta diferente sobre o mesmo paciente:

- **Genômica/GWAS** – o que o paciente *sempre foi*. Loci com 17q12-21 (ORMDL3/GSDMB), IL-33, TSLP, IL1RL1. Explica predisposição, não o estado atual.
- **Epigenômica** (metilação do DNA em epitélio nasal ou brônquico) – a ponte entre gene e ambiente. Costuma ser a camada que mais carrega efeito de exposição (fumaça, poluição, vírus).
- **Transcriptômica** (escarro induzido, escovado brônquico, sangue) – o que está ligado *agora*. É daqui que saíram as assinaturas T2 clássicas: POSTN, CLCA1, SERPINB2 no epitélio; genes de eosinófilos e mastócitos no escarro.
- **Proteômica** – periostina, DPP4, IgE, citocinas. Mais perto da fisiologia, porém com faixa dinâmica difícil (albumina domina o sinal no plasma).
- **Metabolômica / lipidômica** (ar exalado, urina, condensado) – leucotrienos, esfingolipídios. Muito sensível a dieta, jejum e corticoide.
- **Microbioma das vias aéreas** – *Haemophilus / Moraxella* associados a padrão neutrofílico e menos responsivo a corticoide.

Essas camadas não são intercambiáveis nem redundantes. Elas têm escalas, ruídos e detalhamento diferentes, e é exatamente isso que torna a fusão um problema técnico e não só uma questão de "juntar tabelas". Assim, o propósito da multiômica na asma não se resume a encontrar "um biomarcador para cada imunobiológico" e sim, elaborar um **mapa molecular individual** da doença, identificando qual rede inflamatória está ativa naquele paciente e aplicando essa informação para prever, monitorar e possivelmente modificar o tratamento.

O campo está em fase de descoberta e validação inicial, com sinal mais consistente vindo de combinações de citocinas (proteômica direcionada) e de escores genéticos de risco, mas a tendência da literatura aponta para modelos de integração multi-ômica apoiados por IA como caminho mais provável para gerar uma ferramenta clinicamente aplicável nos próximos anos.

Como isso acontece. Alguns exemplos:

1 – Coleta de Dados em Múltiplas Camadas

Antes de se iniciar o biológico, colhem-se amostras que capturam diferentes camadas: sangue (para a genômica, transcriptômica e proteômica), escarro ou biópsia (para a proteômica local) e até condensado do ar expirado (para metabolômica). O objetivo é o de se obter um perfil molecular completo do paciente antes da intervenção.[31]

2 – Integração por IA



Em vez de analisar cada camada biológica separadamente, algorítmos de aprendizado de máquina (LM) integram dados multiômicos para identificar padrões complexos. Um estudo utilizou a técnica DIABLO (*Dictionary-based Inference Acceleration for Big Language Output*) para combinar informações transcriptômicas, ptoteômicas, metabolômicas e imunológicas em pacientes com asma grave com mepolizumabe e omalizumabe.[32] A análise longitudinal revelou um conjunto robusto de biomarcadores capaz de monitorar a resposta ao mepolizumabe por até 18 meses, funcionando como uma assinatura molecular do sucesso terapêutico. Já para o omalizumabe, não foram identificados biomarcardores discriminativos que pudessem ser validados.

3 – Descoberta de "Assinaturas de Não Resposta"

A IA pode identificar um subgrupo dentro de um grupo que já parecia homogêneo. Um exemplo concreto: pesquisadores usaram aprendizado de máquina em dados de metilação do DNA (uma camada **epigenética**) de crianças com asma tipo 2. Eles descobriram um subgrupo com assinatura de disfunção de células B (chamado T2ABCD). Em adultos (n = 300) que receberam omalizumabe, essa sinalização alterada dos linfócitos B se revelou um fator prognóstico, quando se demonstrou uma redução de 57% na taxa de resposta ao tratamento e um risco 2,2 vezes superior de exacerbação no prazo de um ano. Ou seja, a IA encontrou, em uma camada, um sinal que os biomarcadores tradicionais (eosinófilos, IgE) não capturavam.[33]

4 – Criação de um Escore Clínico de Decisão

O objetivo é transformar toda essa complexidade em uma ferramenta simples para o médico. Imagine um painel que, a partir do sangue do paciente, gere um escore de probabilidade de resposta para cada biológico disponível. Se o escore para o Omalizumabe for baixo o sistema pode indicar que aquele paciente tem um perfil molecular (p. ex.:assinatura T2ABCD) que sugere pular esse biológico e considerar outro alvo (p.ex.: anti-IL-5 ou anti-IL-4R).[34] A *machine learning* (ML) ajuda a refinar essa seleção, identificando quais pacientes poderão obter o maior benefício com tratamentos imunobiológicos específicos.[35]

Assim, o propósito da multiômica na asma não se resume a encontrar "um biomarcador para cada imunobiológico" e sim, elaborar um mapa molecular individual da doença, para um subgrupo expressivo de pacientes que continua sofrendo com exacerbações frequentes e controle ineficaz da doença, identificando qual "rede inflamatória" está ativa, aplicando essa informação para prever, monitorar e possivelmente modificar o tratamento.

Entretanto, o estágio atual ainda é um desafio por questões de:

Falta de padronização: cada estudo coleta e analisa as camadas de uma forma. Sem um protocolo comum, os resultados não se comunicam.

Validação clínica: um padrão encontrado em um grupo pequeno precisa ser testado em milhares de pacientes para provar que realmente prevê resposta.

Custo e complexidade: sequenciar múltiplas camadas ainda é dispendioso e exige infraestrutura de laboratório.

Clique aqui para abrir a **Figura**: **Do Perfil Molecular Individualizado à Escolha do Imunobiológico**

Resumindo:

Para o paciente que não responde, a medicina de precisão do futuro não vai escolher um biológico com base em um único exame de sangue. Ela vai usar a IA para ler o conjunto de dados – DNA, RNA, proteínas e metabólitos – e comparar esse perfil molecular com bancos de dados globais de milhares de outros pacientes asmáticos com desfechos conhecidos. Um classificador treinado irá estimar a probabilidade de sucesso para cada imunobiológico disponível (p.ex.: Esse paciente tem 94% de chance estimada de responder ao Benralizumabe e 12% ao Omalizumabe). Essas probabilidades irão refletir padrões aprendidos em coortes específicas e devendo ser interpretadas como estimativas, sujeitas à incerteza e dependentes da qualidade e representatividade dos dados de treinamento. Sua adoção na clínica ainda irá requerer validação prospectiva em estudos de grande escala.

Este propósito está alinhado aos princípios da medicina de precisão na asma e é básico para se alcançar controle duradouro da doença e, por fim, a remissão.

Neste texto, o autor utilizou ferramentas de inteligência artificial como apoio à elaboração do conteúdo, mantendo a responsabilidade final pela revisão e pela versão apresentada.[36-38]

Referências

01.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2026. Updated May 2026. Disponível em: www.ginasthma.org.

02.Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:1194-1200.

03.Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, Roxas C, Dhariwal J, Nanzer AM, Kent BD, Jackson DJ. Real-World Effectiveness and the Characteristics of a "Super-Responder" to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* 2020; 158:491-500.

04.Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C, Fernandes M, Green L, Thomson L, Nanzer AM, Kent BD, Jackson DJ. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* 2021; 159:496-506.

05.Fyles F, Nuttall A, Joplin H, Burhan H. Long-Term Real-World Outcomes of Mepolizumab and Benralizumab Among Biologic-Naive Patients With Severe Eosinophilic Asthma: Experience of 3 Years' Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11:2715-2723.

06.Portacci A, Iorillo I, Quaranta VN, Maselli L, Lulaj E, Buonamico E, Dragonieri S, Carpagnano GE. Severe asthma clinical remission after biologic treatment with anti-IL4/IL13: A real-life experience. *Respir Med* 2023; 217:107348.

07.Hansen S, Baastrup Søndergaard M, von Bülow A, Bjerrum AS, Schmid J, Rasmussen LM, Johnsen CR, Ingebrigtsen T, Håkansson KEJ, Johansson SL, Bisgaard M, Assing KD, Hilberg O, Ulrik C, Porsbjerg C. Clinical Response and Remission in Patients With Severe Asthma Treated With Biologic Therapies. *Chest* 2024; 165:253-266.

08.Bult L, Thelen JC, Rauh SP, Veen JCCMI', Braunstahl GJ. Dupilumab responder types and predicting factors in patients with type 2 severe asthma: A real-world cohort study. *Respir Med*. 2024; 231:107720.

09.Tontini C, Radzikowska U, Aranda CJ, Tynecka M, Dolset MID, Eljaszewicz A, Cornejo-García JA, Villaseñor A, Ariza A, Contreras N, López-Rodríguez JC, Karaguzel D, Lozano-Ojalvo D, Castagnoli R, Eguiluz-Gracia I, Sokolowska M, Mayorga C, Hilger C, Mortz CG, Pfaar O, Barber D, Escribese MM, Karaaslan C. The Use of Omics Sciences in Allergic Diseases From Bench to Bedside: An EAACI Position Paper. *Allergy* 2025; 80:2442-2483.

10.Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, Branigan P, Barnathan ES, Susulic VS, Silkoff PE, Sterk PJ, Baribaud F; ADEPT (Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics) and U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium) investigators. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res* 2016; 17:165.

11.Loza MJ, Adcock I, Auffray C, Chung KF, Djukanovic R, Sterk PJ, Susulic VS, Barnathan ES, Baribaud F, Silkoff PE; ADEPT and U-BIOPRED Investigators. Longitudinally Stable, Clinically Defined Clusters of Patients with Asthma Independently Identified in the ADEPT and U-BIOPRED Asthma Studies. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 Suppl 1:S102-3.

12.GWAS. Definition. National Human Genome Research Institute.11 de setembro de 2026. Disponível em: https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies-GWAS

13.Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022; 386:157-171.

14.Song R, Zhang H, Liang Z. Research progress in OX40/OX40L in allergic diseases. *Int Forum Allergy Rhinol* 2024; 14:1921-1928.

15.Corren J, Reid F, Moate R, Jimenez E, Sadiq MW, Williams A, Rytelewski M, Cameron-Christie S, Muthas D, Georgi B, Brooks D, Lindqvist E, Kell C, Platt A, Belvisi MG, Pandya H. FRONTIER-3: a randomised phase 2a study to investigate tozorakimab, an anti-interleukin-33 monoclonal antibody, in early-onset asthma. *ERJ Open Res* 2026; 12:00183-2025.

16.Park HW, Weiss ST. Understanding the Molecular Mechanisms of Asthma through Transcriptomics. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020; 12:399-411.

17.Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet* 2009; 10:57- 63.

18.Tang W, Li M, Teng F, Cui J, Dong J, Wang W. Single-cell RNA-sequencing in asthma research. *Front Immunol* 2022; 13:988573.

19.10 X Genomics.Olivia Habern. Bulk vs. single cell RNA-seq: Experimental differences and advantages of single cell resolution. November 3, 2025. Disponível em: https://www.10xgenomics.com/blog/bulk-vs-single-cell-RNA-seq-experimental-differences-and-advantages-of-single-cell-resolution

20.Gaberino CL, Moraczewski J, Jackson DJ, Bacharier LB. Biologics in the treatment of severe asthma in children and adults-updates 2024-2025. *J Allergy Clin Immunol* 2026; 157:575-587.

21.Du F, Wang H, Chen Z, Xiong W, Wang Q, Li B, Li R, Li L, Shen Y, Zhu T. Induced Sputum Transcriptomics Profile and Serum C3 are Associated with Asthma Severity. *J Asthma Allergy* 2025; 18:1051-1064.

22.Sterk PJ. Modern Inflammatory Phenotyping of Asthma. Breathomics Is Here to Stay. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:405-406.

23.Schleich FN, Zanella D, Stefanuto PH, Bessonov K, Smolinska A, Dallinga JW, Henket M, Paulus V, Guissard F, Graff S, Moermans C, Wouters EFM, Van Steen K, van Schooten FJ, Focant JF, Louis R. Exhaled Volatile Organic Compounds Are Able to Discriminate between Neutrophilic and Eosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:444-453.

24.Antão J, Rodrigues G, Zounemat-Kermani N, Montuschi P, Deng Q, Franssen FME, Andersson LI, Adcock IM, Dahlén SE, Wagers SS, Spruit MA, Marques A; U-BIOPRED Study Group. Proteomic and Transcriptomic Signatures of Poor Asthma Symptom Control in the U-BIOPRED Cohort. *Allergy* 2026; 81:2366-2380.

25.Takahashi K, Pavlidis S, Ng Kee Kwong F, Hoda U, Rossios C, Sun K, Loza M, Baribaud F, Chanez P, Fowler SJ, Horvath I, Montuschi P, Singer F, Musial J, Dahlen B, Dahlen SE, Krug N, Sandstrom T, Shaw DE, Lutter R, Bakke P, Fleming LJ, Howarth PH, Caruso M, Sousa AR, Corfield J, Auffray C, De Meulder B, Lefaudeux D, Djukanovic R, Sterk PJ, Guo Y, Adcock IM, Chung KF; on behalf of the U-BIOPRED study group. Sputum proteomics and airway cell transcripts of current and ex-smokers with severe asthma in U-BIOPRED: an exploratory analysis. *Eur Respir J* 2018; 51:1702173.

26.Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res* 2004; 3:179-196.

27.Chiarella SE, Novoa-Caicedo I, Pongdee T, Wi CI, Juhn YJ. Biomarkers for selecting biologic therapies in asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2026; 20:17534666261430646.

28.Mendez KM, Kachroo P, Prince N, Huang M, Cote M, Chu SH, Chen Y, Sharma R, Hecker J, Chen L, Gerszten R, Clish C, Avila L, Celedón JC, Wheelock CE, Weiss ST, McGeachie M, Broadhurst DI, Kelly RS, Reinke SN, Lasky-Su JA. Exploring the Varied Clinical Presentation of Pediatric Asthma through the Metabolome. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211:737-748.

29.Liu S, Lin Z, Zhou J, Yang X, You L, Yang Q, Li T, Hu Z, Zhan X, Jiang Y, Sun B. Distinct Airway Microbiome and Metabolite Profiles in Eosinophilic and Neutrophilic Asthma. *J Asthma Allergy* 2025; 18:1003-1022.

30.Hasnain M, Hameed S, Azim K, Waseem M. Explainable AI for multi-omics in precision medicine: a systematic review. *Explor Digit Health Technol* 2026;4:1011102.

31.Valappil SR, Uddin M, Al Heialy S. Current understanding and future directions in severe asthma through artificial intelligence-integrated multi-omic approaches. *Eur Respir Rev* 2026 27;35:250040.

32.Contreras N, Escolar-Peña A, Delgado-Dolset MI, Fernández P, Obeso D, Izquierdo E, Cuervo HG, Cumplido JÁ, Múgica V, Cisneros C, Angulo-Díaz-Parreño S, Barbas C, Blanco C, Carrillo T, Barber D, Villaseñor A, Escribese MM. Multiomic Integration Analysis for Monitoring Severe Asthma Treated With Mepolizumab or Omalizumab. *Allergy* 2025; 80:1899-1911.

33.Gorla, Aditya et al. Epigenetic patient stratification reveals a novel B-cell dysregulated sub endotype of type 2 asthma with differential drug response. *In*: ASHG ANNUAL MEETING, 2025, Boston. Poster Abstracts... Boston: ASHG, 2025. Board 5097T.

34.Ray A, Das J, Khoury P. Opportunities in AI/ML to endotype asthma and other eosinophilic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2025; 156:103-105.

35.Ray A, Das J, Wenzel SE. Determining asthma endotypes and outcomes: Complementing existing clinical practice with modern machine learning. *Cell Rep Med* 2022; 3:100857.

36.OpenAI. ChatGPT (GPT-4 version) [Modelo de linguagem de larga escala]. San Francisco: OpenAI; 2026. Disponível em: **https://chat.openai.com** Acesso em: 13 de setembro de 2026.

37.Google. Gemini (Versão de março de 2026). [Modelo de linguagem de grande escala]. Mountain View: Google, 2026. Disponível em: **https://gemini.google.com** Acesso em: 13 de setembro de 2026.

38.Hangzhou Deepseek [Modelo de linguagem de larga escala].Zhejiang. Deepseek.2026. Disponível em: https://chat.deepseek.com