



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA CAROLINA MARTINS MACHADO

Dupilumab no tratamento do eczema atópico

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA GONÇALO

MAIO/2020

O DUPILUMAB NO TRATAMENTO DO ECZEMA ATÓPICO

Artigo de Revisão

Maria Carolina Martins Machado¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(mcm95@gmail.com)

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Dermatologia

Orientador: Professora Doutora Maria Margarida Gonçalo, professora auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

MAIO 2020 | Coimbra

Índice

Lista de Figuras	4
Resumo	5
Abstract	7
1.Introdução.....	9
2.Materiais e Métodos.....	10
3. Desenvolvimento	11
3.1 Dermatite atópica	11
3.2 Características do Dupilumab.....	15
3.3 Mecanismo de ação	16
3.2 Eficácia no tratamento do eczema.....	17
3.3 Efeitos adversos.....	23
3.4 Esquema terapêutico.....	25
4.Discussão	26
5.Conclusão.....	28
6. Agradecimentos.....	29
7. Referências bibliográficas	30

Lista de Figuras

Figuras 1 a 3 - Lesões da dermatite atópica.....	13
Figura 4 - Potenciais mecanismos de ação do Dupilumab.....	16
Figura 5 - Efeitos secundários apurados nos ensaios clínicos de fase III.....	24

Resumo

Introdução

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crónica da pele, frequente a nível mundial. Na sua origem parecem estar alterações da barreira epidérmica e mecanismos imunológicos. Trata-se de uma doença de etiologia complexa, que provoca prurido e lesões eritematosas com pápulas ou vesículas e exsudação que evoluem para lesões descamativas e liquenificadas. A distribuição destas lesões depende da idade assim como da fase da doença.

Esta patologia provoca perda de qualidade de vida e o seu tratamento pode ser um verdadeiro desafio. Este deve ser feito segundo uma abordagem escalonada, incluindo desde emolientes, corticosteroides, imunossuppressores e fototerapia, não descurando medidas que protejam a pele e reduzam a sua secura. Contudo, nos casos em que a patologia é moderada a grave ou refratária a estas terapêuticas clássicas, surge a necessidade de encontrar novas opções de tratamento, dado que os imunossuppressores sistémicos não podem ser uma opção de tratamento de longa duração dado o seu alto potencial de toxicidade.

O Dupilumab é um anticorpo monoclonal que bloqueia a ação das citocinas IL-4 e IL-13 que desempenham um papel importante na indução dos sinais e sintomas da dermatite atópica. Trata-se da primeira terapêutica biológica aprovada no tratamento desta doença em adultos com casos moderados a graves, e promete despoletar um novo paradigma na gestão da doença, quer pelo seu perfil de segurança quer pelo seu impacto nas exacerbações da doença e, conseqüente, qualidade de vida dos doentes.

Materiais e Métodos

Para a realização do presente trabalho, a bibliografia consultada foi obtida através das plataformas PubMed, Clinical Key, Medline. Foram consultados artigos de revisão, estudos retrospectivos e estudos de caso. Após análise cuidada e crítica das referências selecionadas, elaborou-se a presente revisão da literatura.

Resultados e Conclusão

Vários ensaios clínicos demonstraram que o Dupilumab é uma opção terapêutica segura e eficaz no tratamento do eczema atópico, mesmo quando utilizado a longo prazo (52 semanas). Esta terapêutica permitiu uma melhoria clínica significativa, particularmente através da redução do prurido (sintoma altamente impactante nesta patologia) e ainda se registou que pelo menos 50% dos doentes tratados com Dupilumab atingiram redução do EASI (Eczema Area Severity Index) em 75% (EASI-75). Ainda, em comparação com os grupos placebo, os doentes tratados com Dupilumab tiveram menos exacerbações da doença.

A terapêutica com Dupilumab associou-se ainda a poucos efeitos secundários, especialmente quando comparado com os imunossuppressores clássicos. O efeito secundário mais reportado são as reações no local de injeção que são leves a moderadas. O efeito secundário que requer mais preocupação são as conjuntivites que podem exigir interrupção do tratamento.

O Dupilumab é uma terapêutica recente pelo que ainda não é possível apurar o seu verdadeiro impacto como agente modificador da doença nem efeitos secundários a longo prazo.

Continua a ser necessário investigar e procurar novas opções terapêuticas no que concerne à dermatite atópica, para que no futuro um maior número de doentes consiga atingir uma taxa de sucesso terapêutico ainda maior.

Palavras Chave: Eczema atópico, Dermatite atópica, Dupilumab, interleucina 4 (IL-4), interleucina 13 (IL-13)

Abstract

Introduction

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease of the skin, common worldwide. It is a disease of complex etiology in which, apart from problems with the skin barrier, there are immunological mechanisms involved. Atopic dermatitis presents as erythematous itchy and dry skin, forming papules or vesicles with exudation that develop into scaly and lichenified lesions, with a distribution that depends on age as well as the stage of the disease.

This pathology causes loss of quality of life and its treatment can be a real challenge. This should be done according to a staggered approach, including emollients, corticosteroids, immunosuppressants and phototherapy, not forgetting measures that protect the skin and reduce dryness. However, in cases where the pathology is moderate to severe or refractory to these classic therapies, there is a need to find new treatment options, given that systemic immunosuppressants cannot be a long-term treatment option given their potential toxicity.

Dupilumab is a monoclonal antibody that blocks the action of IL-4 and IL-13 proteins that play an important role in the origin of the signs and symptoms of atopic dermatitis. It is the first biological therapy approved for the treatment of this disease in adolescents and adults with moderate to severe cases and promises to trigger a new paradigm in the management of the disease, both for its safety profile and for its impact on disease exacerbations and, consequently, patients' quality of life.

Materials and Methods

For the accomplishment of this present paper, the consulted bibliography was obtained through the platforms PubMed, Clinical Key and Medline. Review articles, retrospective studies, prospective studies and case studies were consulted. After careful and critical analysis of the selected references, the present review was elaborated.

Results and Conclusion

Several clinical trials have shown that Dupilumab is a safe and effective therapeutic option, even when used for the long term (52-weeks). This therapy allowed a significant clinical improvement, particularly through the reduction of pruritus (a highly impacting symptom in this pathology) and it was also registered that at least 50% of patients treated with Dupilumab reached a 75% of the EASI (Eczema Area Severity Index) - EASI-75.

Dupilumab therapy was also associated with few side effects, especially when compared to classic immunosuppressants. Mild or moderate reactions at the injection site are the most frequently reported side effect, but more concern is due to conjunctivitis, which may require stopping treatment.

Dupilumab is a recent therapy, so it is not yet possible to ascertain its true impact as a disease-modifying agent or long-term side effects.

It is still necessary to investigate and look for new therapeutic options regarding atopic dermatitis, so that in the future a greater number of patients will be able to achieve a higher rate of therapeutic success.

Key-words: Atopic dermatitis, dupilumab, interleukin 4 (IL-4), interleukin 13 (IL-13)

1.Introdução

O eczema atópico (EA) é uma doença inflamatória crónica da pele caracterizada por prurido, xerose e lesões eczematosas cuja patogénese é complexa e que envolve fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que levam à disfunção da barreira cutânea e desregulação do sistema imunitário (7).

Trata-se de uma das doenças inflamatórias da pele mais comuns e afeta até 25% das crianças em países industrializados, prevendo-se que um terço dos casos persista ou se inicie na idade adulta (14).

Esta doença, pela sua gravidade e extensão, assume frequentemente uma interferência negativa na qualidade de vida dos doentes, despoletando distúrbios de sono, ansiedade e estigma social.

O tratamento do eczema atópico tem como objetivos principais a redução ou eliminação dos sinais e sintomas da doença e a prevenção ou diminuição das recidivas, sendo que deve ser realizado segundo uma abordagem escalonada, de acordo com o grau de doença, incluindo emolientes, corticosteroides tópicos e outros imunossuppressores ou imunomoduladores tópicos e sistémicos, e ainda fototerapia. Contudo, existe uma necessidade atual de encontrar opções terapêuticas a longo prazo que sejam seguras e eficazes para os casos em que a dermatite atópica não está adequadamente controlada com a terapêutica clássica (12).

O Dupilumab, um anticorpo monoclonal humano que atua especificamente na inibição da sinalização hiperativa das IL-4 e IL-13 que são consideradas fatores importantes na inflamação persistente subjacente ao eczema atópico é a primeira terapêutica biológica aprovada para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave que não está adequadamente controlada em doentes adultos (5).

O Dupilumab surge como resultado do conhecimento mais profundo da fisiopatologia da doença e assume-se como um novo caminho a percorrer, abrindo uma porta para a nova era de tratamento das doenças alérgicas como a dermatite atópica, a asma, a rinosinusite crónica, entre outras (3).

O objetivo deste trabalho é, assim, fazer uma revisão da literatura de modo a perceber o impacto desta terapêutica inovadora no tratamento do eczema atópico, elucidando a repercussão que provoca no tratamento dos sinais e sintomas, nas exacerbações e na qualidade de vida geral dos doentes.

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração do presente trabalho de revisão foram consultados estudos de caso, estudos retrospectivos e artigos de revisão obtidos com recurso às plataformas PubMed, Clinical Key e Medline, usando como palavras-chave Dupilumab, dermatite atópica e eczema atópico. A pesquisa foi feita com restrição de idioma às línguas inglesa e portuguesa e limitada as datas entre 1 de janeiro de 2014 e 1 de Abril de 2020.

De um total de 52 materiais consultados, foram utilizados 42 como referências, tendo sido feita a sua seleção de acordo com a sua relevância para o tema.

Após análise crítica e cuidada das referências seleccionadas, elaborou-se a presente revisão da literatura disponível até à data.

3. Desenvolvimento

3.1 Dermatite atópica

A dermatite atópica é uma doença crónica inflamatória da pele que afeta até 20% da população mundial. As manifestações da doença variam de acordo com a idade e com a duração da mesma (4), mas é essencialmente caracterizada por pele seca, aparecimento de manchas vermelhas, associadas a prurido intenso, pápulas, vesículas, descamação e ainda dor, liquenificação e descoloração da pele (1,8).

Nos bebés e crianças, os sinais da dermatite atópica iniciam-se geralmente nas zonas convexas da face (Fig.1), cotovelos ou joelhos e nos doentes adultos, as lesões geralmente ocorrem, para além das flexuras, no rosto, na cabeça e pescoço, nas mãos, (Fig.3), na área genital, nos membros e no tronco. (Fig. 2).

Estes sintomas provocam, frequentemente, dificuldade em dormir, stress psicológico e perda de produtividade, causando assim um grande impacto na qualidade de vida destes doentes (28).

Note-se que o stress não causa, mas agrava o eczema e o eczema por si só é um fator de stress, sendo por isso essencial identificar alguns fatores causadores de stress para que possa haver maior controlo da ansiedade associada.

A etiologia da doença continua a ser alvo de estudo e interpretação, visto que a patogénese da dermatite atópica é complexa e envolve uma panóplia de parâmetros, tais como: predisposição genética, alterações das funções da barreira cutânea, uma ativação excessiva da resposta imune tipo 2/Th2 e um microbioma cutâneo alterado.

A dermatite atópica é então caracterizada por uma função deficiente na barreira protetora da pele, uma redução de ácidos gordos de cadeia longa na bicamada lipídica e por uma infiltração linfo-histiocítica, que conseqüentemente conduzem a um aumento das perdas de água e a inflamação da pele. Tanto a inflamação como os defeitos na barreira da pele são mediados através de células Th2 e, por isso, os biomarcadores Th2 como as IL-4, IL-10, IL-13 e a IL-31 e células dendríticas inflamatórias da pele estão presentes em maior número na pele atópica (5, 14).

As citocinas inflamatórias tipo 2, incluindo IL-4 e IL- 13 são importantes fatores causadores da DA (1) e são considerados alvos de tratamento promissores (3), por serem mediadores principais na patogénese da dermatite atópica e atuarem nas várias

células envolvidas no mecanismo desta doença (queratinócitos, células T, eosinófilos, e células dendríticas) (27).

As interleucinas 4 e 13 estão geralmente aumentadas na fase aguda da doença, e contribuem para a disfunção da barreira cutânea e para o aumento dos níveis de IgE. Induzem espongiose epidérmica e reduzem a expressão da filagrina, já geneticamente deficiente nos queratinócitos, o que leva a uma alteração na barreira protetora da pele. Para além disso, estas interleucinas levam também à expressão da IL-31 um dos principais mediadores do prurido na dermatite atópica (5).

Concomitantemente, verifica-se uma diminuição das citocinas Th1, como INF-gama e a IL-2, as catelicidinas e as células dendríticas plasmocitoides que combinada com a barreira cutânea defeituosa causa uma elevada suscetibilidade a agentes patogénicos virais e bacterianos em doentes atópicos (5). *Staphylococcus aureus* é encontrado em 90% de doentes com dermatite atópica. Em contraste, somente 5% de pessoas saudáveis apresentam crescimento desta bactéria na pele.

Os doentes com eczema atópico apresentam níveis reduzidos de ceramidas que são lípidos essenciais na manutenção da barreira cutânea. As citocinas tipo 2 demonstraram reduzir a produção de ceramida e também de filagrina em queratinócitos epidérmicos. O prejuízo da função da barreira epidérmica nestes doentes leva a suscetibilidade a estímulos externos como a saliva e o suor, provocando inflamação inespecífica da pele (3,8).

A alteração da diferenciação dos queratinócitos provoca também uma diminuição da produção de AMP (péptidos antimicrobianos) e um aumento da produção de TSLP (linfopoetina estromal tímica). A principal função da TSLP é induzir fortemente respostas inflamatórias de perfil Th2, motivo pelo qual TSLP é encontrada em grandes quantidades em lesões agudas e crónicas de DA (37). Outro biomarcador de relevo, neste ciclo inflamatório, é o TARC (Thymus and activation-regulated chemokine) que atrai células Th2 e conduz a uma maior produção de IgE e citocinas (IL-4, IL-5, IL-13) assim como maior infiltração de eosinófilos. Por mecanismo de feedback positivo, estas citocinas estimulam os queratinócitos a produzirem TARC, havendo assim um ciclo pró inflamatório ininterrupto (42).

A dermatite atópica foi considerada inicialmente como um distúrbio alérgico da pele, mas atualmente é interpretada neste contexto complexo de interação entre predisposição genética que condiciona uma barreira epidérmica disfuncional e/ou composição lipídica alterada e exposição a fatores ambientais prejudiciais. Portanto, presumivelmente, a alergia é um epifenómeno da função da barreira cutânea prejudicada em indivíduos atópicos, pois alérgenos, como ácaros e pólenes, penetram na barreira epidérmica e induzem sensibilização epicutânea e uma reação imunológica tipo 2, contribuindo para a “inflamação alérgica”. Prevê-se, assim, que sensibilização a alérgenos através da pele pode estar envolvida na exacerbação da doença, no seu padrão persistente (27) e na “marcha atópica”.

O tratamento *standard* da dermatite atópica consiste no uso de emolientes combinado com imunossuppressores tópicos, como os corticoides e inibidores da calcineurina. Nos casos de doença moderada a grave, a terapêutica tópica não é suficiente, sendo por isso necessário recorrer a opções terapêuticas sistêmicas, que não permitem tratamentos a longo prazo. Há ainda um caminho a percorrer no que diz respeito ao tratamento eficaz e seguro desta doença, pelo que novas terapêuticas que se encontram atualmente em desenvolvimento são de máximo interesse, nomeadamente fármacos biotecnológicos como o Dupilumab.



Figura 1: Dermatite atópica na criança. Lesões eritematosas com pápulas, vesículas e crostas na face. Fonte: Serviço Dermatologia do Hospital Universitário de Coimbra.



Figura 2: Dermatite atópica no adolescente. Lesões eczematosas nas flexuras cubitais e tronco.
Fonte: Serviço Dermatologia do Hospital Universitário de Coimbra.



Figura 3: Dermatite atópica no adulto. Lesões eritematosas e liquenificação nas mãos. Fonte: Serviço Dermatologia do Hospital Universitário de Coimbra.

3.2 Características do Dupilumab

O Dupilumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga à partícula alfa do recetor da interleucina IL-4 (IL-4R α), comum o receptor da IL4 e da IL-13, inibindo assim a sinalização das IL-4/IL-13, fatores chave da resposta inflamatória tipo 2 e parte integrante da patogénese da doença atópica.

O Dupilumab é produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante. Foi utilizado pela primeira vez em doente com dermatite atópica e, amplamente aprovado para tratamento de doentes adultos com doença moderada a grave desde 2017.

A dose recomendada de Dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 600mg (duas injeções de 300 mg), seguida por 300 mg administrados em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea na coxa ou no abdómen (34).

Não é recomendado qualquer ajuste posológico para o peso corporal nem para insuficientes renais, e pode ser utilizado concomitantemente com corticosteroides tópicos.

De acordo com a informação disponível até à data, não é recomendado a administração de vacinas vivas atenuadas durante o tratamento com Dupilumab (28).

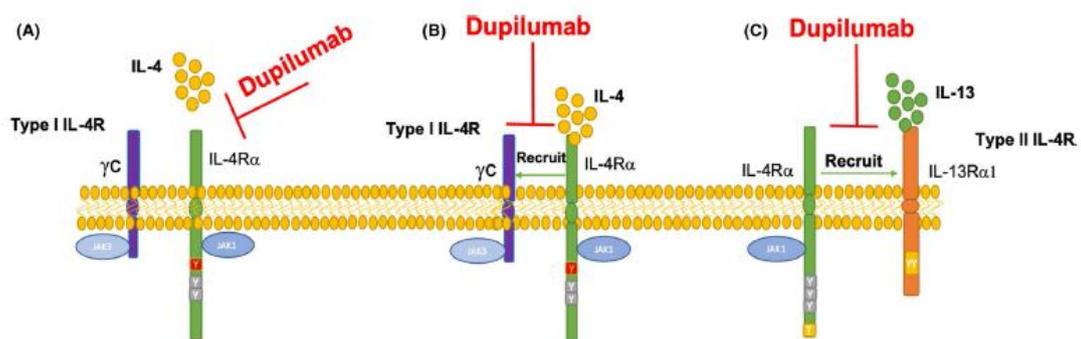
3.3 Mecanismo de ação

O papel central das citocinas Th2 (IL-4 e IL-13) na DA está relacionado com a sua capacidade de induzir mudança de classe de imunoglobulinas para as IgE, promover a sobrevivência das citocinas Th2, recrutamento de eosinófilos, mediação do prurido e inibição da diferenciação terminal dos queratinócitos (14).

A sinalização da IL-4 induz a ativação e diferenciação das células Th2, pelo que podemos deduzir que caso a via da IL-4 seja inibida, a produção de citocinas Th2 será diminuída com melhoria dos parâmetros clínicos da DA. A sinalização da IL-4 e IL-13 é feita através de recetores heterodiméricos que partilham uma subunidade, a IL-4R α (27).

O Dupilumab bloqueia o IL-4R α (que pertence aos recetores tipo I e II da IL-4 e ao receptor da IL-13) e conseqüentemente, inibe as vias de sinalização da IL-4 e IL-13, culminando na supressão da via JAK-STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription). Esta via é utilizada para a sinalização das citocinas e fatores de crescimento, sendo responsável pela regulação de inúmeros genes que assumem um papel central na patogénese da dermatite atópica (6).

Figura 4: Potenciais mecanismos de ação do Dupilumab ao atuar sobre o complexo IL-4R. Fonte: (6)



(A) O Dupilumab pode inibir a ligação inicial da IL-4 à cadeia IL-4R α , pode ainda (B) inibir o recrutamento da cadeia γ c pela cadeia IL-4R α e pode também (C) inibir o recrutamento da cadeia IL-4R α pela cadeia IL-13R α 1

3.2 Eficácia no tratamento do eczema

A eficácia do Dupilumab foi estudada em vários ensaios clínicos com doentes com dermatite atópica moderada a severa não controlada.

Para avaliar a eficácia do tratamento foram utilizados diferentes scores como o Eczema Area and Severity Index (EASI), IGA (Investigator's Global Assessment), NRS do prurido (Numerical Rating Scale).

Eczema Area and Severity Index (EASI) avalia a extensão e gravidade das lesões 0,1-1,0 = muito ligeiro; 1,1-7,0 = ligeiro; 7,1-21,0 = moderado; 21,1-50,0 = grave; 50,1-72,0 = muito grave; IGA : 0 (ausência de lesões), 1 (poucas lesões), 2 (lesões de gravidade ligeira), 3 (lesões intermédias), 4 (lesões graves); NRS: 0 (sem prurido) a 10 (pior prurido imaginável)

Os ensaios clínicos de Fase I (M4A e M4B) que tinham como objetivo primário a segurança do medicamento. Foram organizados em regime de monoterapia durante 4 semanas.

M4A, organizou 30 participantes por grupos aleatórios aos quais foram administrados uma vez por semana 75 mg, 150 mg ou 300 mg de Dupilumab subcutâneo ou placebo (19, 29).

M4B, organizou 37 participantes por três grupos aleatórios aos quais foram administrados, uma vez por semana, 150mg ou 300mg de Dupilumab ou placebo (19,29).

M4A e M4B demonstraram uma melhoria dependente da dose, sendo que 70% dos doentes que receberam Dupilumab 300 mg atingiram score EASI-50 ao fim das 4 semanas e 55% dos doentes que receberam 150 mg de Dupilumab atingiram este score. No grupo placebo, apenas 19% atingiu EASI-50 (19,29).

Registou-se um número semelhante de efeitos adversos e infeções da pele em todos os grupos, pelo que se conclui que uma maior dose de fármaco não apresente um aumento direto dos efeitos adversos.

Os ensaios clínicos de Fase IIa são compostos pelos ensaios M12 (monoterapia com duração 12 semanas) e C4 (Dupilumab + corticosteroides tópicos durante 4 semanas) (2).

O objetivo primário de M12 prendia-se com a eficácia. Foram recrutados 109 doentes divididos aleatoriamente por dois grupos. Uma vez por semana, foi

administrada uma dose 300 mg Dupilumab ou placebo. Para avaliar a eficácia foram utilizados scores IGA e EASI e NRS (prurido) (29).

M12 demonstrou que Dupilumab diminui os scores anteriormente mencionados; no grupo com administração de Dupilumab 300 mg, 85% dos doentes atingiram o score EASI-50 versus 35% atingido no grupo placebo. IGA 0 ou 1 foi atingido por 40% dos doentes tratados com Dupilumab versus 7% do grupo placebo. Quanto ao prurido, houve uma redução de 56% na escala NRS no grupo que recebeu Dupilumab contra apenas 15% de redução no placebo (19,29).

O número de efeitos adversos graves foi muito superior no grupo placebo, provavelmente devido ao número superior de exacerbações e infeções cutâneas. No entanto, reações no local de injeção foram mais frequentes no grupo tratado com Dupilumab (29,1)

A informação retirada deste ensaio corroborou a segurança do fármaco, anteriormente provada nos ensaios clínicos de fase I.

C4 tratou-se de um ensaio clínico mais pequeno, com 31 participantes, para avaliar a eficácia da terapêutica combinada. Os doentes foram divididos em dois grupos (21 doentes receberam Dupilumab 300 mg + CTS e 10 doentes receberam placebo + CTS semanalmente).

Os investigadores encontraram que 100% dos doentes que realizaram Dupilumab + CTS atingiram EASI-50 enquanto que apenas 50% do grupo placebo atingiram este score (19).

A adição de corticosteroides tópicos ao tratamento base com Dupilumab associou-se uma melhoria clínica mais rápida e mais eficaz.

O ensaio clínico de Fase IIb teve uma duração de 16 semanas e o objetivo de apurar o esquema terapêutico de Dupilumab que surte maior eficácia no tratamento de dermatite atópica moderada a severa (19).

O objetivo primário prende-se com a avaliação do score EASI.

Composto por um total de 380 doentes, divididos em 6 grupos diferentes: 300mg Dupilumab semanal, 300 mg Dupilumab quinzenal, 200 mg Dupilumab quinzenal, 300 mg Dupilumab mensal, 100 mg Dupilumab mensal ou placebo semanal.

Foram utilizados emolientes duas vezes por dia e não foi permitido o uso de corticosteroides.

Verificou um impacto no score EASI dependente da dose: a maior redução aconteceu no grupo em que foi administrado Dupilumab 300mg uma vez por semana (74%) (19).

Foi ainda registada uma redução de 65% no score EASI nos doentes com 200mg Dupilumab quinzenal, 45% de redução nos doentes com 100mg Dupilumab mensal e 18% redução score EASI nos doentes tratados com placebo (19).

Os ensaios clínicos de fase 3 foram designados SOLO 1 e 2, CAFÉ e CRONOS.

SOLO 1 e 2 são estudos idênticos, aleatorizados, controlados por placebo em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a severa não controlada por tratamento tópico, com 16 semanas de duração. Um total de 1379 doentes foram divididos em três grupos aleatórios e submetidos a placebo ou a Dupilumab semanal ou quinzenal de acordo com o grupo (22,31).

Aos doentes que receberam o fármaco, foi administrado uma dose de carga de 600mg e nas administrações seguintes 300mg. Foram interditos os imunossuppressores tópicos ou sistémicos durante o estudo, mas aconselhados os emolientes. Todos os participantes apresentavam uma área corporal afetada superior a 50% (score IGA>3 e média score EASI > 33) e score NRS prurido >7,4, à data de início do ensaio clínico (14).

O objetivo primário de ambos os estudos era pontuação do score IGA 0 ou 1 após 16 semanas de tratamento e uma redução de pelo menos 2 pontos na escala IGA quando comparado com o score inicial.

Os objetivos secundários eram atingir uma redução de 75% do score EASI (EASI-75) e melhoria do prurido traduzida pela redução de pelo menos três pontos no score NRS.

No final dos ensaios, foi possível concluir que a monoterapia com Dupilumab demonstrou uma melhoria significativa dos sinais e sintomas comparada com o uso do placebo, pois tanto SOLO 1 como SOLO 2 atingiram os objetivos primários e secundários propostos para avaliação do fármaco. O critério primário foi atingido em 37% dos doentes no SOLO 1 e 36% no SOLO 2, em comparação ao grupo placebo que atingiu valores de 10% e 8% respetivamente (31,22).

Para além disso, 44 a 52% dos doentes tratados com Dupilumab atingiu o critério EASI-75 enquanto que apenas 12 a 15% do grupo placebo atingiram este resultado (31).

Relativamente à redução de prurido, verificou-se que 47 a 52% dos doentes a quem foi administrado Dupilumab atingiram o objetivo secundário versus 13 a 17% no grupo placebo (31).

Em ambos os estudos, foi ainda possível concluir que os doentes pertencentes ao grupo placebo, vivenciaram de forma mais frequente quadros de agravamento da doença e infeções da pele, tendo 51 a 52% dos doentes do grupo placebo recorrido a imunossuppressores sistémicos em comparação com 21 a 23% dos medicados com Dupilumab (36).

SOLO 1 e 2 permitiram também inferir que os dois grupos a quem foi administrado o medicamento apresentaram melhoria significativa dos scores IGA, EASI e NRS e, conseqüente, melhoria da qualidade de vida, com redução da ansiedade e distúrbios de sono (28).

O Estudo CAFÉ é um ensaio clínico realizado em doentes com dermatite atópica não controlada ou com contra-indicação à toma de ciclosporina. Foi realizado durante 16 semanas, organizando 325 doentes em três grupos aleatórios: administração de 300mg Dupilumab semanalmente (110 doentes), 300 mg administração de Dupilumab quinzenalmente (107 doentes) e placebo (108 doentes). Concomitantemente, os participantes utilizaram corticosteroides tópicos de média potência (33).

Todos os participantes apresentavam uma área corporal afetada em média 55%, média score IGA 3, média EASI 32, e média score NRS prurido 6,7 à data de início do ensaio clínico.

O objetivo primário era EASI-75 à 16ª semana e foi atingido entre 59 e 63% dos doentes a quem foi administrado Dupilumab comparativamente a apenas 26% no grupo placebo.

Quanto ao objetivo secundário era IGA 0/1 ou pelo menos uma redução de dois pontos na escala de IGA e verificou-se que 39 a 40% dos doentes tratados com Dupilumab alcançaram estes resultados. No grupo placebo, registou-se apenas em 14% (33).

CAFÉ permitiu também corroborar que a intensidade do prurido diminuiu com a utilização do Dupilumab, facto este apoiado pela redução de pelo menos 4 pontos na score NRS em 45,7% dos medicados com esta terapêutica, sendo que no grupo placebo apenas se verificou em 14,3% (33,28).

CHRONOS refere-se um ensaio clínico de longa duração (52 semanas) constituído por 740 doentes de 14 países diferentes divididos em três grupos aleatórios: tratamento com administração de 300 mg Dupilumab semanalmente, administração de 300 mg Dupilumab quinzenalmente e placebo. Todos os grupos realizam imunossuppressores tópicos simultaneamente (32).

Todos os participantes apresentavam uma área corporal afetada superior a 55%, (53% com doença moderada score IGA 3 e 47% com doença severa score IGA 4), score médio EASI 33 e score NRS prurido >7,6, à data de início do ensaio clínico.

Os objetivos primários deste ensaio são score IGA 0 ou 1 ou a redução de pelo menos 2 pontos na escala IGA e EASI-75, aquando a avaliação à décima sexta semana.

Na décima sexta semana, 39% dos doentes tratados com Dupilumab apresentaram IGA 0 ou 1 ou a redução de pelo menos 2 pontos na escala IGA versus 12% dos doentes que receberam placebo. Foi possível concluir que estes resultados se mantiveram ao longo do tempo, mas à 52ª semana, 36 a 40% dos doentes tratados com Dupilumab apresentavam IGA 0 ou 1 comparativamente com 13% do grupo de placebo (32).

Quanto ao objetivo primário EASI-75, verificou-se à 16ª semana, que 64 a 69% dos doentes tratados com Dupilumab atingiram este critério. No grupo placebo, apenas 23% dos participantes atingiram esta meta. À 52ª semana, os resultados eram semelhantes, sendo que 64 a 65% dos doentes atingiam este critério quando medicados com Dupilumab comparativamente aos 22% registados no grupo placebo (32)

Com este ensaio clínico foi possível concluir que existiram menos exacerbações da doença e menor necessidade de recorrer ao uso de corticosteroides no decorrer da terapêutica com Dupilumab (2,28).

Quanto ao prurido, sintoma de major desta doença, ficou também demonstrado melhoria constante deste sintoma, obtendo resultados positivos logo após a 2ª semana de tratamento (14, 28).

Em ensaios clínicos com doentes com dermatite atópica moderada a grave, foi possível verificar que o Dupilumab reduziu rapidamente os níveis TARC, o que está fortemente relacionado com o impacto desta terapêutica na atividade e severidade da doença. Verificou-se também, um declínio substancial dos níveis de IgE e biópsias de pele realizadas a estes doentes demonstraram uma redução significativa da expressão de genes associados à atividade da doença (8).

Acrescenta-se ainda que, através de ensaios clínicos, também foi possível concluir que Dupilumab reduz nos níveis de biomarcadores circulantes associados às células Th2, incluindo IgE, eotaxina-3 plasmática e periostina (1).

Um estudo de pacientes com dermatite atópica verificou-se que o Dupilumab reduz significativamente a expressão de genes associados ao Th2 resposta inflamatória (IL-13, IL-31, CCL17, CCL18 e CCL26) e hiperplasia epidérmica (K16 e MKi67), levando à redução da espessura da pele lesional quando comparada ao placebo (1).

Embora os resultados destes estudos traduzam eficácia, é importante realçar que apenas aproximadamente um terço dos doentes apresenta ausência total de lesões cutâneas, provavelmente atribuída à heterogeneidade da doença atópica (4).

É expectável observar-se melhoria clínica com Dupilumab a partir das 4 semanas de tratamento (34). Deve ser ponderada a descontinuação do tratamento em doentes que não apresentam resposta após 16 semanas de tratamento. Contudo, alguns doentes com resposta parcial inicial podem, posteriormente, melhorar com a continuação do tratamento para além das 16 semanas (28).

3.3 Efeitos adversos

Através dos ensaios clínicos acima mencionados, SOLO 1 e 2, CAFÉ e CHRONOS, é possível verificar que a taxa de ocorrência de efeitos secundários vivenciados pelos doentes tratados com o Dupilumab é semelhante à dos doentes a quem foi administrado placebo.

Contudo, é importante realçar que os efeitos adversos severos foram raros e observados mais frequentemente no grupo placebo do que no grupo tratado com Dupilumab, corroborando o perfil de segurança elevada deste fármaco. A taxa de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos foi baixa em todos os grupos. Os participantes que receberam placebo tiveram mais do dobro das exacerbações do que doentes tratados com o medicamento (19).

Os efeitos secundários mais comuns no decorrer na terapêutica com Dupilumab em monoterapia ou combinado com corticosteroides tópicos incluíram: reações no local de injeção, conjuntivite e herpes oral (mais frequentes do que no placebo); infeções da pele, incluindo o eczema herpético, e exacerbações da dermatite atópica (menos frequente do que no placebo); nasofaringite (igual ao grupo placebo) (1,7).

As reações no local de injeção foram mais comuns nos doentes tratados com Dupilumab sendo este o efeito secundário mais reportado. Contudo estas reações são bem toleradas e não devem constituir um obstáculo para a realização da terapêutica. No que diz respeito às inflamações oculares, a maioria das conjuntivites são leves a moderadas, e passíveis de serem tratadas com corticoide tópico. Doentes com conjuntivites de difícil tratamento requerem acompanhamento por parte oftalmologia (28).

Para a prevenção da conjuntivite associada à dermatite atópica recomenda-se como manutenção a utilização de lágrimas artificiais, sendo que a utilização de fluorometolona 0,1% colírio e tacrolimus 0,03% pomada oftálmica demonstraram um benefício claro, com resolução dos sinais e sintomas na maioria dos casos mais graves (34).

Um ligeiro aumento de eosinófilos foi notado nas primeiras doze semanas de tratamento (28).

Em CHRONOS, a incidência de conjuntivite alérgica foi duas vezes mais alta em doentes tratados com dupilumab + corticoesteroides tópicos vs placebo + corticoesteroides tópicos. A terapêutica com Dupilumab + CST está associada a

frequência superior de outros efeitos adversos oculares em relação ao grupo placebo: prurido ocular (3,6% vs 1,3%), blefarite (5,5% vs 1,0%) e olho seco (2,7% vs 1,3%). De notar que todos os casos de conjuntivite, ocorridos neste ensaio, foram de gravidade ligeira a moderada e solucionados com tratamentos tópicos (7).

Figura 5: Efeitos secundários apurados nos ensaios clínicos de fase III. Fonte: (7)

Table 3 Tolerability of subcutaneous dupilumab ^a , alone or added to topical corticosteroids, in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: key findings from phase III studies								
Study (duration; weeks)	SOLO 1 (16)		SOLO 2 (16)		CAFÉ (16)		CHRONOS (52)	
Regimen	DUP	PL	DUP	PL	DUP+TCS	PL+TCS	DUP+TCS	PL+TCS
No. of pts	229	222	236	234	107	108	110	315
Common treatment-emergent adverse events (% pts)								
Conjunctivitis	5	1	4	<1	28.0	11.1	13.6 [7.3 ^b]	7.9 [4.1 ^b]
Allergic conjunctivitis	5	1	1	1	15.0	6.5	11.8 [6.4 ^b]	6.0 [3.2 ^b]
Exacerbation of AD	13	30	14	35	7.5	14.8	18.2 [10.9 ^b]	45.7 [26.7 ^b]
Headache	9	6	8	5	9.3	8.3	4.5 [3.6 ^b]	6.0 [4.8 ^b]
Herpes infections	7	4	4	3	5	6	7.3 [4.5 ^b]	7.9 [3.8 ^b]
Oral herpes	4	2	3	2	2.8	0	3.6 [2.7 ^b]	2.9 [1.6 ^b]
Injection-site reactions	8	6	14	6	0.9	0	14.5 [10.0 ^b]	7.6 [5.7 ^b]
Nasopharyngitis	10	8	8	9	20.6	16.7	22.7 [13.6 ^b]	19.4 [10.5 ^b]
Skin infections ^c	6	8	6	11	1.9	8.3	10.9	17.7
URTI	3	2	3	2	0.9	0.9	10.0 [6.4 ^b]	10.2 [6.3 ^b]

AD – dermatite atópica, DUP – Dupilumab, PL – placebo, TCS – corticosteroides tópicos, URTI – infeções do trato respiratório superior.

3.4 Esquema terapêutico

O tratamento da dermatite atópica com Dupilumab é feito uma dose inicial de 600mg (2 injeções de 300 mg em locais diferentes), seguida de injeção de 300mg a cada duas semanas, com rotatividade no local de injeção (1).

Dupilumab pode ser utilizado em monoterapia ou combinado com corticosteroides tópicos ou inibidores da calcineurina tópicos que podem ser utilizados para áreas mais afetadas (face, pescoço, genitais, flexuras) (7).

O Dupilumab pode ser administrado por um profissional de saúde, mas os doentes podem autoinjetar-se após formação adequada. A injeção não deve ser realizada em pele lesada ou que tenha equimoses ou cicatrizes.

Considera-se uma resposta adequada ao tratamento a redução de, pelo menos, 50% do score EASI quando comparado com a avaliação inicial e redução de, pelo menos, 4 pontos no score DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) quando comparado com o score inicial (34).

4. Discussão

Da elaboração deste trabalho final, é possível perceber que o impacto do Dupilumab no tratamento do eczema atópico é extremamente positivo. Tal é corroborado através dos diferentes ensaios clínicos anteriormente mencionados, pois os resultados dos mesmos permitiram verificar uma redução de sinais e sintomas da doença e uma redução dos biomarcadores, com uma consequente melhoria da qualidade de vida (5,19,28).

Apercebemo-nos ainda da consistência da eficácia deste tratamento ao analisarmos os resultados coerentes obtidos em todos as fases dos ensaios clínicos, enfatizando assim o papel de relevo que as interleucinas 4 e 13 assumem na fisiopatologia da dermatite atópica. Sem dúvida, que os resultados obtidos por este fármaco nos mostraram que a inibição da via destas citocinas se assume como uma chave para uma terapêutica de sucesso (6).

Contudo, é de salientar que apenas 36-40% alcançou IGA 0 ou 1 ou a redução de pelo menos dois pontos neste score, denunciando, assim, a existência de subgrupos de doentes que não respondem ou respondem pouco à terapêutica com Dupilumab, à 16ª semana de tratamento. Acrescenta-se ainda a existência de outro subgrupo de doentes que apesar de alcançar este objetivo, não apresenta resposta duradoura (perda de eficácia). Nos casos dos doentes que não apresentam resposta ao Dupilumab, este deve ser descontinuado e considerar o uso de imunossuppressores sistêmicos. Os doentes que apresentem resposta parcial ou resposta não duradoura devem manter Dupilumab e considerar opções que maximizem o seu tratamento como corticoides tópicos, fototerapia e, em último recurso, imunossuppressores sistêmicos (40,41).

A dose de 300mg de Dupilumab, comparada com placebo e doses inferiores, demonstrou o maior grau de melhoria a nível dos scores EASI, NRS e IGA nos ensaios clínicos de fase I e II (22,35). Acrescenta-se ainda que a dose de 300mg de Dupilumab administrada quinzenalmente apresenta uma eficácia semelhante quando comparada com a administração de 300mg de Dupilumab semanalmente (19).

Assim, optar pela administração de Dupilumab de 15 em 15 dias parece ser o esquema terapêutico mais correto a seguir (menor potencial toxicidade e menor custo).

No geral, os efeitos adversos foram muito semelhantes entre os grupos tratados com Dupilumab e os grupos tratados com placebo, sendo que estes últimos apresentaram taxas mais altas de descontinuação nos ensaios devido à falta de

benefício terapêutico. Os grupos placebo apresentaram taxas mais altas de exacerbações da doença o que suporta a possibilidade de Dupilumab melhorar as funções da barreira cutânea. Reações no local de injeção foram mais frequentes nos grupos tratados com Dupilumab, mas classificada de gravidade ligeira ou moderada, não tendo por isso impacto significativo no sucesso terapêutico (19,29).

As manifestações oculares são relevantes na terapêutica com Dupilumab pois, apesar de os mecanismos que predis põem os doentes com DA desenvolverem estes efeitos adversos não serem totalmente claros, sabe-se que afeções oculares como conjuntivite, blefarite e prurido ocular são frequentes e exigem tratamento adequado.

As conjuntivites que ocorrem durante o tratamento com Dupilumab são na maior parte dos casos leves a moderadas, mas alguns casos são graves o suficiente para implicaram a suspensão do tratamento com Dupilumab. Estima-se que um subgrupo de doentes, 0,2 a 0,4%, abandone esta terapêutica, por não apresentar resposta satisfatória aos tratamentos oculares instituídos. Apesar de ser necessário descontinuar o tratamento, foi verificada uma boa resposta ao Dupilumab neste subgrupo de doentes, com melhoria significativa dos sinais e sintomas (38,39).

Apesar dos ensaios clínicos desenvolvidos até à data, é importante realçar que se desconhecem os efeitos secundários desta terapêutica a longo prazo e, por isso, se sublinha a importância de continuar a estudar o mecanismo de ação deste fármaco assim como os seus possíveis efeitos adversos, com especial destaque para as conjuntivites.

Os estudos desenvolvidos indicam o Dupilumab como uma opção terapêutica segura e eficaz, em contraste com as terapêuticas imunossupressoras sistémicas que se associam a uma vasta gama de efeitos adversos pelo facto de não atuarem de forma seletiva (28).

5. Conclusão

Em Portugal, estima-se que existam cerca de 34 mil doentes com dermatite atópica moderada a grave e destes, cerca 12,5 mil pessoas apresentam doença grave, representando 16% dos adultos com dermatite atópica.

Até à data, as opções terapêuticas para a forma mais grave da dermatite atópica não eram suficientes para controlar a patologia e não podiam ser usadas de forma continuada devido sobretudo aos efeitos secundários.

Perante esta necessidade, o Dupilumab surge como uma opção terapêutica segura e eficaz que provou reduzir a extensão e gravidade da doença, ao minimizar o prurido, a vermelhidão e a secura da pele, resultando num alívio dos sinais e sintomas e, conseqüentemente, melhoria da qualidade de vida.

Doentes com resposta inadequada ou não ilegíveis para tratamento com imunossuppressores, têm no Dupilumab uma nova opção para o tratamento da sua doença, com elevada eficácia e um perfil de segurança adequado.

Os efeitos secundários mais frequentes são as reações no local de injeção, conjuntivites e herpes oral. Apesar das afeções oculares serem na maioria dos casos leves a moderados, existe um subgrupo de doentes que tem de abandonar o tratamento com Dupilumab devido a esta reação adversa.

Contudo, importa realçar que a resposta terapêutica não é linear. Nem todos os doentes conseguem eliminar totalmente os sinais e sintomas da DA, não significando isto que o Dupilumab não traga benefícios na gestão da doença. Verifica-se assim a necessidade de caracterizar melhor os diferentes subgrupos de doentes, de acordo com o seu grau de resposta ao tratamento.

Para os doentes que respondem parcialmente ao tratamento com Dupilumab e aos que, infelizmente, não respondem fica o alento de o progresso no entendimento da imunopatologia da dermatite atópica permita a identificação de alvos moleculares terapêuticos no campo da terapia biológica e, conseqüentemente, o desenvolvimento de novos fármacos.

Este é certamente o primeiro de muitos fármacos que vêm abrir um novo leque de terapêuticas para a DA.

6. Agradecimentos

As palavras que aqui escrevo são singelas, mas indispensáveis.

Estou longe de ser quem quero. Estou longe de alcançar o que anseio. Porém, mais perto...

A Coimbra, à Faculdade de Medicina, aos colegas e amigos destes últimos anos, estou grata por terem sido uma fonte constante de estímulo, desafio e crescimento. Certamente, será com saudade e nostalgia que os recordarei.

Agradeço à Professora Margarida Gonçalo pelo apoio na realização deste trabalho, mas acima tudo, pelo seu contributo imprescindível na batalha que tenho travado com a dermatite atópica.

Aos meus avós Ana e Francisco, Joaquim e Jacira, aos meus pais Teresa e Manuel e à minha irmã Beatriz deixo aqui o meu profundo obrigado. Obrigado por serem o meu porto seguro e o fogo que me incendeia. Tudo o que me deram ao longo da minha vida pode resumir-se a amor verdadeiro.

Ao João, que me ensina todos os dias a ver a vida com outros olhos, agradeço a amizade sem igual.

7. Referências bibliográficas

1. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(9):2129-2139
2. Jo CE, Georgakopoulos JR, Ladda M, Ighani A, Mufti A, Drucker AM, Piguet V, Yeung J. Evaluation of long-term efficacy, safety, and reasons for discontinuation of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis in clinical practice: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb 16pii: S0190-9622(20)30267-X.
3. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int.* 2020 Jan 29. pii: S1323-8930(20)30008-3.
4. Wu J, Guttman-Yassky E. Efficacy of biologics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Feb 3:1-14.
5. Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 May;11(5):467-474
6. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020 Jan;50(1):5-14
7. Frampton E James, Blair A Hannah. Dupilumab: A Review in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Aug 2018, *Am J Clin Dermatol* 19 (4), 617-624
8. Hamilton D Jennifer, Ungar Benjamin, Guttman-Yassky Emma. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *immunotherapy* vol. 7, no. 10
9. Shirley Matt. Dupilumab: First Global Approval, Jul 2017, *Drugs* 77 (10), 1115-1121
10. Tanei Ryoji. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. 21 February 2020, *Drugs & Aging* volume 37, pages149–160(2020)
11. Fagnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2019 Oct 28:1-7.
12. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018 Jun;28(3):139-150
13. Tauber M., Apoil A.P., Richet C., Laurent J., Bonnecaze De G., Mouchon E. Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. *British Journal of Dermatology.* Jun 2019; 180: 1551–1552
14. D'Erme AM, Romanelli M, Chiricozzi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy,* 15 May 2017, 11:1473-1480
15. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology* Volume 78, Issue 1, January 2018, Pages 62-69. e1
16. Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2018 Jan; 54:303-310.

17. Tsianakas Athanasios, Luger A. Thomas. Dupilumab Use in Atopic Conditions and Its Side Effects. *Current Dermatology Reports* volume 6, pages43–47(2017)
18. Blakely Kim, Gooderham Melinda, Papp Kim et al. Dupilumab, A Monoclonal Antibody for Atopic Dermatitis: A Review of Current Literature. *STL Volume 21 Number 2 - March 17, 2016*
19. Awosika Olabola, Kim Lori, Mazhar Momina, Rengifo-Pardo Monica, Ehrlich Alison. Profile of dupilumab and its potential in the treatment of inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018; 11: 41–49.
20. Hamilton D. Jennifer, Suárez-Fariñas Mayte, Dhingra Nikhil, Cardinale Irma et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. 2014, Volume 134, Issue 6, Pages 1293–1300
21. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):155-172
22. Thaçi D, L Simpson E, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci.* 2019 May;94(2):266-275
23. Elmets A. Craig. Dupilumab Effective for Atopic Dermatitis. *Lancet* 2015 Oct 7
24. Vangipuram Ramya, Tying K. Stephen. Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *STL Volume 22 Number 6 - December 1, 2017*
25. Ivert U. Lina, Wahlgren Carl-Fredrik, Ivert Lena, Lundqvist Maria, Bradley Maria. Eye Complications During Dupilumab Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*, Vol 99, Issue 4, Jan 17, 2019
26. Rosso Del Q. James: Monoclonal Antibody Theraphies for Atopic Dermatitis: Where Are We Now in the Spectrum of Disease Management? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019 Feb; 12(2): 39–41.
27. Deleanu Diana, Nedelea Irena: Biological therapies for atopic dermatitis: An Update. *Exp Ther Med.* 2019 Feb; 17(2): 1061–1067.
28. Rodrigues Ma, Nogueira M, Torres T: Dupilumab for atopic dermatitis: evidence to date. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019 Dec;154(6):696-713.
29. A. Lisa, Thaçi Diamant, Hamilton D. Jennifer et al: Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371:130-139
30. Silverberg I. J, Simpson L. E, Ardeleanu M et al: Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator’s Global Assessment: a pooled analysis of data for two phase III trials. *Br J Dermatol.* 2019 Jul; 181(1): 80–87.
31. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A et al: Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatolog Treat.* 2019 Jun 9:1-9.
32. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.

33. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH et al: Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018 May;178(5):1083-1101.
34. Lopes C, Neto M, Regateiro F et al: Protocolo clínico de avaliação de doentes adultos com dermatite atópica em tratamento com Dupilumab. *Rev Port Imunoalergologia* vol.27 no.2 Lisboa jun. 2019.
35. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA et al: Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2016 Jan 2;387(10013):40-52
36. Simpson L Eric, Bieber T, Guttman-Yassky E et al: Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375:2335-2348
37. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Nov; 10(11): 1463–1474
38. Maudinet A, Law-Koune S, Durez C et al. Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis. *Ophthalmol Ther* 8, 485–490 (2019).
39. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA et al: Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):377-388.
40. Hendricks AJ, Lio PA, Shi VY: Management Recommendations for Dupilumab Partial and Non-durable Responders in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Aug;20(4):565-569.
41. Adis Medical Writers: Modify treatment for atopic dermatitis when patient response to dupilumab is partial or non-durable. *Drugs & Therapy Perspectives* volume 36, pages186–189(2020)
42. Kataoka Y: Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2014 Mar;41(3):221-9.