

## DUPILUMABE NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Comitê de M.B.E. FESP

Data de conclusão: 18/09/2024

### RESUMO

**Contexto:** a dermatite atópica (DA) é uma doença crônica marcada principalmente por lesões eczematosas e prurido na pele, sendo mais comum na infância. Os casos leves normalmente respondem bem ao tratamento tópico, realizado com corticóides, porém os casos moderados e graves não respondem da mesma forma. Por se tratar de uma doença inflamatória com liberação de interleucinas, os medicamentos biológicos passaram a ser uma nova opção terapêutica para esses pacientes, em especial o Dupilumabe (inibidor da IL-4 e IL-13). Esse medicamento começou a ser utilizado na população adulta com DA moderada/severa com ótimos resultados, porém, só mais tarde foi utilizado nas crianças, pela incerteza dos seus desfechos e riscos nessa população.

**Objetivo:** avaliar a eficácia e segurança do uso do Dupilumabe em pacientes com idade entre 6 meses e 18 anos no tratamento da DA moderada/grave.

**Método:** as buscas foram feitas no Medline, Embase, ClinicalTrials e Google Scholar, sendo realizadas até maio de 2024. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, totalizando 780 pacientes. A qualidade de evidência foi avaliada por meio do GRADEPro e o risco de viés por meio do RoB 2.0.

**Resultados:** a meta-análise mostrou que o uso do Dupilumabe melhorou significativamente os escores de IGA, EASI 75, EASI 50 e reduziu o prurido, com alta qualidade de evidência e baixo risco de viés. Além disso, não houve aumento significativo nos eventos adversos relacionados ao medi-

camento.

**Conclusão:** Dupilumabe é uma opção de tratamento segura e eficaz para crianças e adolescentes com DA moderada/grave que não respondem a tratamentos convencionais.

### CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A dermatite atópica (DA) é uma condição clínica crônica que produz pele seca, coceira e inflamação. É comum em crianças pequenas, mas pode ocorrer em qualquer idade. Nestes pacientes, é frequente a ocorrência de outras comorbidades, como alergias alimentares, febre do feno e asma<sup>1</sup>.

Os sintomas da dermatite atópica podem aparecer em qualquer parte do corpo e variar amplamente de pessoa para pessoa. Eles podem incluir: pele seca e rachada, coceira (prurido), erupção cutânea, exsudação e formação de crostas, pele espessada, escurecimento da pele ao redor dos olhos, pele ferida e sensível devido a arranhões<sup>2</sup>.

A avaliação da gravidade da dermatite atópica (DA) é importante para a seleção da terapia apropriada, bem como no seguimento, pois a resposta terapêutica muda ao longo do tempo. Existem vários instrumentos de avaliação aplicados clinicamente ou na pesquisa, medindo diversos aspectos envolvidos na doença<sup>3</sup>:

- *Body surface area* (BSA): avaliação da porcentagem de área do corpo envolvida e não incorpora a gravidade da lesão;
- *Eczema Area and Severity Index* (EASI): sistema de pontuação que classifica a área e gravidade do eczema em quatro regiões do corpo, com uma variação total de 0–72 pontos;
- *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM): questionário de sete itens, avaliando sintomas específicos durante a última semana; cada item recebe pontuação de 0 (nenhum dia) a 4 (todos os dias) com base no número de dias afetados;

- *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*: questionário de 10 itens que avalia a qualidade de vida relacionada à saúde na última semana, com cada item pontuado para impacto de nada (0) a muito (3);
- *Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis (PGI-S-AD)*: é um item único que pergunta ao paciente como ele avaliaria seus sintomas nas últimas 24 horas. As cinco categorias de respostas variam de “sem sintomas” a “grave”;
- *Investigator global assessment (IGA)*: é uma escala para avaliar a gravidade geral das lesões em um determinado momento. É pontuado de 0 (claro) a 4 (grave) com base em quatro características clínicas das lesões de DA: eritema, endurecimento/papulação, liquenificação e exsudação/crostras; e leva em consideração a extensão da doença;
- *Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)*: é um item único para medir o pico de prurido, ou “pior” coceira, nas últimas 24 horas com base na seguinte pergunta: “em uma escala de 0 a 10, sendo 0 ‘sem coceira’ e 10 sendo ‘a pior coceira imaginável’, como você avaliaria sua coceira no pior momento das últimas 24 horas?”.

Os glicocorticóides são atualmente o único tratamento sistêmico aprovado para a dermatite atópica em crianças menores de 6 anos, embora não sejam recomendados pelas diretrizes devido às preocupações de segurança<sup>4</sup>. As terapias sistêmicas atualmente disponíveis são usadas *off-label*, sem dados de ensaios clínicos nesta população para orientar o uso ideal; além disso, esses medicamentos têm preocupações substanciais de segurança que limitam o uso.

Apesar da natureza crônica da DA, o tratamento em crianças é, muitas vezes, limitado a curto prazo de corticosteróides tópicos (TCS), com inibidores tópicos de calcineurina como terapia de segunda linha. As diretrizes desencorajam o uso sistêmico de corticosteróides devido ao risco de recidiva após tratamento de curto prazo, benefício-risco desfavorável e múltiplos eventos adversos (EAs) associados com seu uso<sup>5</sup>. Embora outros agentes sistêmicos foram usados *off-label*, como a ciclosporina, o risco de EAs graves associados a esses agentes e a falta de evidências de

alto nível de eficácia a longo prazo os tornam especialmente inapropriados para a faixa etária de 6 a 11 anos. Consequentemente, os tratamentos sistêmicos são oferecidos apenas como último recurso para os casos mais intratáveis, por uma grande necessidade de crianças cuja doença é inadequadamente controlada com terapia tópica.

Entre as opções de tratamento sistêmico sendo estudadas na atualidade para crianças com DA grave controlada de forma inadequada com terapias tópicas está o Dupilumabe, que é um medicamento totalmente humano, derivado de anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor para interleucina-4 e interleucina-13<sup>6</sup>. Os ensaios clínicos com Dupilumabe demonstraram que essas citocinas são fatores-chave e centrais de múltiplas doenças inflamatórias tipo 2. Seu uso é aprovado nos Estados Unidos e na Europa União e outros países para adultos e adolescentes com DA moderada a grave, asma moderada a grave, e em adultos com rinosinusite crônica e pólipos nasais.

## OBJETIVO

Avaliar qual a eficácia e segurança do Dupilumabe no tratamento da DA, em crianças de idade entre 6 meses e 11 anos, e em adolescentes.

## MÉTODO

Essa revisão sistemática e metanálise seguiu os preceitos do PRISMA<sup>7</sup> e está registrada no PROSPERO<sup>8</sup> sob o registro CRD42024585551.

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada usando os bancos de dados Medline, Embase, ClinicalTrials e Google Scholar. A seguinte estratégia de busca foi utilizada:

*(Dermatitis, Atopic OR Atopic Dermatitis OR Atopic Dermatitis OR Atopic Neurodermatitis OR Atopic Neurodermatitis OR Disseminated Neurodermatitis OR Disseminated Neurodermatitis OR Atopic Eczema) AND (dupilumab) AND Random\**.

A evidência científica selecionada foi a que atendeu aos seguintes critérios de elegibilidade:

- População: crianças e/ou adolescentes;
- Intervenção: Dupilumabe;
- Comparação: placebo;
- Outcome: eficácia e segurança;
- Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado fase III (ECR); sem limites de período ou idioma; com texto completo ou resumo com dados disponíveis.

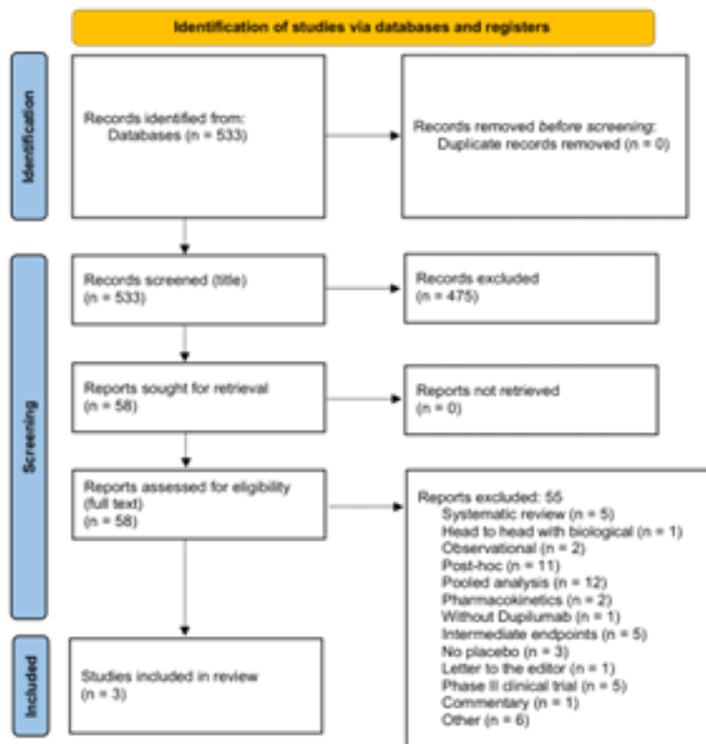
Os dados extraídos dos artigos selecionados foram: idade, gravidade da doença, quantidade de pacientes que fizeram uso do Dupilumabe e do placebo, posologia e tempo de aplicação do Dupilumabe, *follow-up*, resposta IGA, EASI 50 e 75, redução de prurido (NRS), além de efeitos adversos relacionados à droga (Tabela 1).

A evidência selecionada foi avaliada criticamente por meio da investigação dos riscos de vieses, através do RoB 2.0<sup>9</sup>, sendo eles: randomização, alocação vendada, duplo cegamento e cegamento do avaliador, perdas, características prognósticas, mensuração dos desfechos, análise por intenção de tratamento, cálculo amostral e interrupção precoce. O risco foi estimado em muito alto, alto ou baixo.

A qualidade da análise de evidência foi expressa como muito baixa, baixa, moderada e alta. Os itens considerados (utilizando o software GRADEpro)<sup>10</sup> foram classificados como muito alto, alto e baixo, levando em consideração os itens: risco de vieses, inconsistência, precisão, evidência indireta e viés de publicação.

Os dados extraídos foram metanalisados pelo software RevMan 5.4<sup>11</sup>. Os resultados (eficácia e segurança) foram expressos em diferença de risco, com nível de confiança de 95% e números necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH). A heterogeneidade no I<sup>2</sup> varia de 0 a

100%, com valores acima de 50% considerados altos (inconsistência). Foram utilizados os modelos randômico ( $I^2 > 50\%$ ) e fixo ( $I^2 \leq 50\%$ ) para análise.



**FIGURA 1.** PRISMA<sup>7</sup>

First Author	Year	Age	Disease severity	Intervention (Dupilumab)	Comparison	Results	Follow up
Pfeifer MS	2022	6 months - 6 years	Moderate to severe atopic dermatitis <sup>12</sup>	Dupilumab 300mg SC, 1x every 4 weeks + TCS (N: 92)	Placebo + TCS (same regimen) (N: 78)	EASI-response scores of 0 or 1 on the EASI; EASI-75 and response (≥75% improvement in EASI); EASI-50 (≥50% improvement in EASI); NRS (reduction in itching ≥ 3 points); TEAEs	16 weeks
Pfeifer MS (a)	2022	6 years - 11 years	Moderate to severe atopic dermatitis a 1 year <sup>13</sup>	Dupilumab 100mg or 200mg SC, once every 2 weeks + TCS (N: 102)	Placebo + TCS (same regimen) (N: 102)	EASI-response scores of 0 or 1 on the EASI; EASI-75 and response (≥75% improvement in EASI); EASI-50 (≥50% improvement in EASI); NRS (reduction in itching ≥ 3 points); TEAEs	28 weeks
Pfeifer MS (b)				Dupilumab 300mg SC, once every 4 weeks + TCS (N: 102)			
Blingsma RL (a)	2020	12 years - 18 years	Moderate to severe atopic dermatitis a 1 year <sup>14</sup>	Dupilumab 300mg SC, 1x every 2 weeks (N: 40)	Placebo (same regimen) (N: 40)	EASI-response scores of 0 or 1 on the EASI; EASI-75 and response (≥75% improvement in EASI); EASI-50 (≥50% improvement in EASI); NRS (reduction in itching ≥ 3 points); TEAEs	28 weeks
Blingsma RL (b)				Dupilumab 300mg SC, 1x every 4 weeks (N: 40)			

<sup>12</sup>and <sup>13</sup>and <sup>14</sup>response to topical corticosteroids

**TABELA 1.** Characteristics of the articles included

## RESULTADOS

A busca conduzida até o mês de maio de 2024 recuperou 533 publicações (com limites para ECRs e crianças), das quais foram inicialmente selecionados 58 trabalhos. Atendendo aos critérios de elegibilidade, foram incluídos 3 estudos<sup>1-3</sup> para sustentar essa avaliação (Figura 1).

Os 3 ensaios clínicos randomizados selecionados incluíram 3 faixas etárias diferentes: 6 meses a 6 anos (N: 162)<sup>12</sup>, 6 a 11 anos (N: 367)<sup>13</sup>, e 12 a 18 anos (N: 251)<sup>14</sup>. O número total de pacientes estudados foi de 780 crianças e adolescentes, sendo 287 submetidos ao placebo e 493 submetidos ao Dupilumabe.

As doses de Dupilumabe variaram entre 100mg a 300mg subcutâneo (SC) a cada 2 ou 4 semanas, por 16 semanas, e o tempo de seguimento variou entre 16 e 28 semanas.

Os desfechos analisados foram: IGA (0 a 1 e/ou melhora ≥ 2 pontos), EASI 75 (melhora ≥ 75%), EASI 50 (melhora ≥ 50%), NRS prurido (redução ≥ 3 pontos) e eventos adversos relacionados à droga (TEAEs).

O risco de vieses para um estudo é baixo e para os outros dois tem algumas preocupações (Tabela 3). Já a qualidade da evidência é alta (Tabela 2), para todos os desfechos analisados.

Os resultados dos 3 estudos foram meta-analisados, agregando os resultados das 3 faixas

etárias, uma vez que esses resultados foram homogêneos na comparação entre Dupilumabe e o placebo, em todos os desfechos analisados.

### **RESULTADOS POR DESFECHOS**

Em crianças (idade entre 6 meses a 11 anos) e adolescentes (idade entre 11 e 18 anos) com dermatite atópica moderada a grave, não responsiva ao tratamento convencional (corticosteróides tópicos), o uso de Dupilumabe em comparação com o placebo, produz os seguintes efeitos:

#### **IGA (0 a 1 e/ou melhora $\geq$ 2 pontos)**

Nessa análise (Figura 2), foram estudados 493 pacientes submetidos ao Dupilumabe e 495 ao grupo placebo. Aumento na melhora (medida pelo IGA) em 20%, variando entre 16 e 25% (IC 95%), sendo necessário tratar 5 crianças e/ou adolescentes para obtenção de 1 melhora  $\geq$  2 pontos ou com pontuação entre 0 e 1 (NNT: 5). A qualidade de evidência é alta.

#### **EASI 75 (melhora $\geq$ 75%)**

Nessa análise (Figura 3), foram estudados 493 pacientes submetidos ao Dupilumabe e 495 ao grupo placebo. Aumento na melhora (medida pelo EASI 75) em 39%, variando entre 33 e 44% (IC 95%), sendo necessário tratar cerca de 3 crianças e/ou adolescentes para obtenção de 1 melhora  $\geq$  75% (NNT: 3). A qualidade da evidência é alta.

#### **EASI 50 (melhora $\geq$ 50%)**

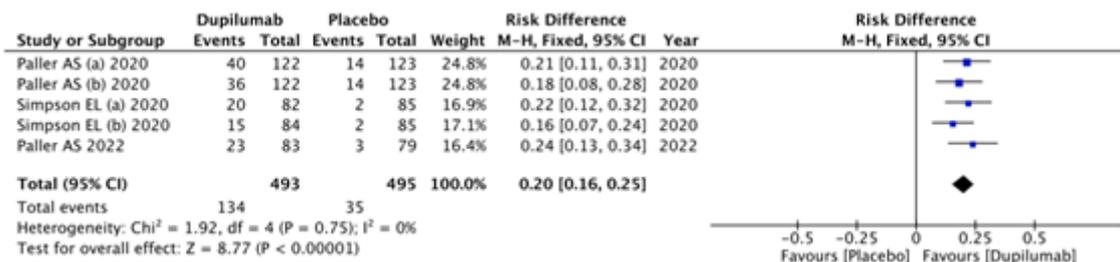
Nessa análise (Figura 4), foram estudados 493 pacientes submetidos ao Dupilumabe e 495 ao grupo placebo. Aumento na melhora (medida pelo EASI 50) em 45%, variando entre 40 e 50% (IC 95%), sendo necessário tratar cerca de 2 crianças e/ou adolescentes para obtenção de 1 melhora  $\geq$  50% (NNT:2). A qualidade da evidência é alta.

### NRS prurido (redução ≥ 3 pontos)

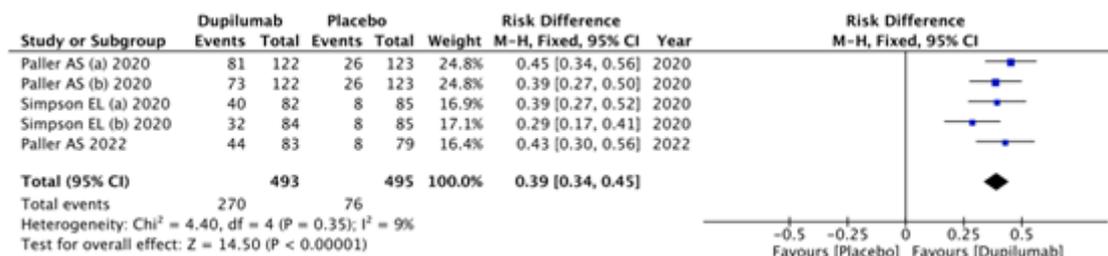
Nessa análise (Figura 5), foram estudados 493 pacientes submetidos ao Dupilumabe e 495 ao grupo placebo. Redução no prurido (medida pelo NRS) em 39%, variando entre 34 e 45%, sendo necessário tratar cerca de 3 crianças e/ou adolescentes para obtenção de 1 redução ≥ 3 pontos (NNT:3). A qualidade da evidência é alta.

### Eventos adversos relacionados à droga (TEAEs)

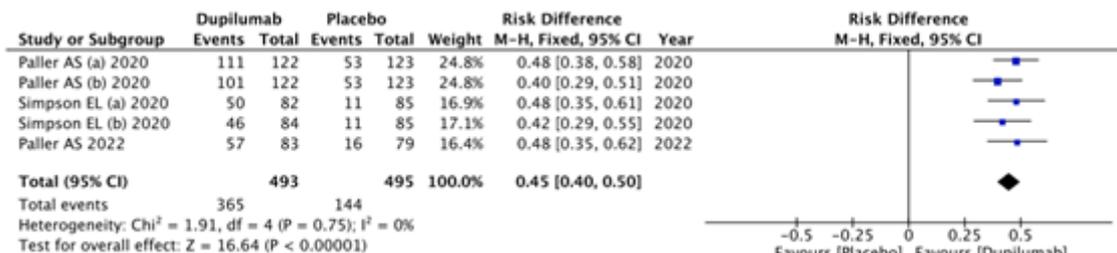
Nessa análise (Figura 5), foram estudados 493 pacientes submetidos ao Dupilumabe e 495 ao grupo placebo. Não há diferença no risco de TEAEs com o tratamento com Dupilumabe em comparação com o placebo. A qualidade da evidência é alta.



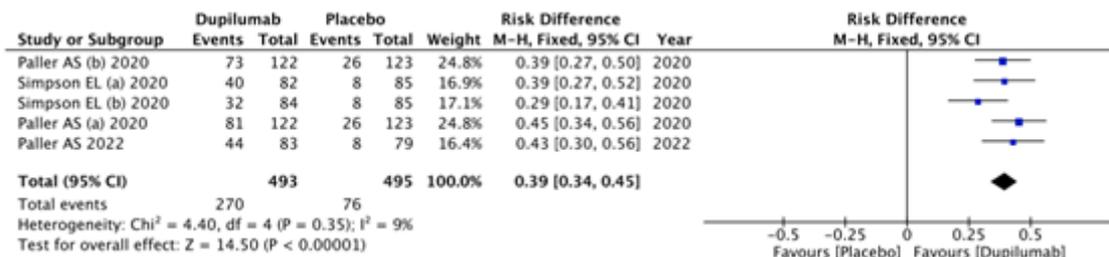
**FIGURA 2.** análise do resultado do IGA em crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave tratados com Dupilumabe.



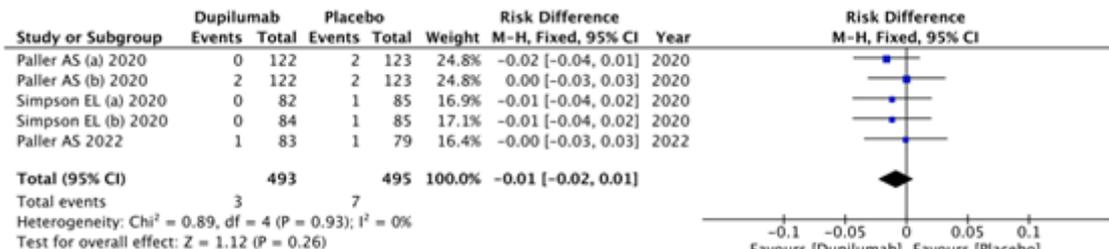
**FIGURA 3.** análise do resultado do EASI 75 em crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave tratados com Dupilumabe.



**FIGURA 4.** análise do resultado do EASI 50 em crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave tratados com Dupilumabe.



**FIGURA 5.** análise do resultado do NRS em crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave tratados com Dupilumabe.



**FIGURA 6.** análise do resultado do TEA em crianças e adolescentes com dermatite atópica moderada a grave tratados com Dupilumabe.

## DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática e meta-análise mostrou uma diferença significativa no uso do Dupilumabe em comparação ao placebo em pacientes entre 6 meses e 18 anos de idade com DA moderada e grave, quando analisados os desfechos que incluíam escalas relacionadas a melhora clínica do paciente atrelado à melhora da qualidade de vida, e também a melhora da própria lesão causada pela doença. Além disso, essa revisão não mostrou diferença significativa entre os efeitos adversos relacionados ao medicamento quando comparado com o placebo, reforçando a segurança do uso do Dupilumabe em crianças e adolescentes. Todos resultados apresentaram uma alta qualidade de evidência e baixo risco de vieses, com NNTs variando entre 2 a 5 para os diferentes desfechos.

Os resultados destacam o Dupilumabe como uma opção terapêutica eficaz para crianças e adolescentes com DA moderada a grave que não respondem ao tratamento convencional. Essa é uma descoberta para a dermatologia que oferece uma nova abordagem segura e eficaz para o manejo de uma condição crônica debilitante. Globalmente, a aprovação e uso do Dupilumabe podem melhorar significativamente a qualidade de vida de pacientes jovens, reduzindo a gravidade da doença e os impactos associados, como o desconforto contínuo e as comorbidades relacionadas a dermatite atópica sem resposta adequada ao tratamento tópico.

Ao comparar os resultados deste estudo com outros trabalhos semelhantes, como o estudo de *Zheng et al.*<sup>15</sup> e o estudo de *Kouwenhoven et al.*<sup>16</sup>, observa-se que ambos corroboram a eficácia do Dupilumabe no manejo da dermatite atópica grave. *Zheng et al.*<sup>15</sup> destacam a melhoria nos escores EASI e na qualidade de vida dos pacientes, enquanto *Kouwenhoven et al.*<sup>16</sup> enfatizam a redução significativa no prurido e na severidade das lesões. Esses resultados são consistentes com os encontrados na presente meta-análise, reforçando a relevância clínica do Dupilumabe no tratamento da DA em populações pediátricas.

Ao comparar os resultados deste estudo com dados sobre o uso de Dupilumabe em adultos

com dermatite atópica grave, conforme analisado por Bernardo *et al.*<sup>17</sup>, observa-se que os efeitos benéficos do Dupilumabe são consistentes entre as diferentes faixas etárias. Os valores encontrados na população adulta são semelhantes aos encontrados em populações pediátricas, sugerindo que Dupilumabe é igualmente eficaz e seguro para o tratamento de DA em diferentes grupos etários. A principal diferença observada foi no aumento do risco de eventos adversos sérios em adultos, o que não foi significativamente elevado em crianças, indicando que a tolerabilidade pode variar com a idade.

As limitações dessa revisão sistemática e meta-análise são relacionadas principalmente com a pequena quantidade de literatura disponível, o que pode influenciar a generalização dos resultados. Além disso, a duração dos ensaios clínicos variou de 16 a 28 semanas, o que pode não ser suficiente para avaliar completamente os efeitos a longo prazo do Dupilumabe. A variabilidade nas doses administradas (100mg a 300mg SC a cada 2 ou 4 semanas) também pode introduzir inconsistências nos resultados. Ademais, vale ressaltar que os dois estudos de Paller *et al.*<sup>11,13</sup> utilizaram corticoesteróide tópico associado tanto ao Dupilumabe quanto ao placebo. Já o estudo Simpson *et al.*<sup>14</sup> a critério do investigador tolerou o uso de imunossuppressores não esteroidais sistêmicos, corticoesteroides sistêmicos ou tópicos, inibidores tópicos da calcineurina e crisabolato de sódio tópico para tratamento de resgate por pacientes com sintomas intoleráveis de DA, esse fator pode ter levado a uma interferência nos resultados encontrados por esse estudo.

Para fortalecer as conclusões, estudos futuros devem incluir um maior número de participantes e prolongar o período de seguimento para avaliar os efeitos a longo prazo do Dupilumabe. Além disso, padronizar as doses administradas para reduzir a variabilidade nos resultados e incluir estudos com diferentes severidades da DA como uma forma de fornecer uma visão mais abrangente da eficácia e segurança do Dupilumabe. Por fim, vale ressaltar a necessidade da realização de mais ensaios clínicos randomizados que avaliem o uso do Dupilumabe na população pediátrica como uma opção terapêutica para DA moderada/grave.

## CONCLUSÃO

Em crianças (faixa de idade entre 6 meses e 11 anos) e adolescentes (11 a 18 anos de idade) com dermatite atópica moderada a grave, não responsiva ao tratamento convencional, o uso de Dupilumabe é eficaz e seguro.

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dupilumab	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>IGA (0 a 1 e/ou melhora ≥ 2 pontos)</b>												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	134/493 (27.2%)	35/495 (7.1%)	<b>RR 3.84</b> (2.71 to 5.45)	<b>201 more per 1,000</b> (from 121 more to 285 more)	⊕⊕⊕⊕ High	
<b>EASI 75 (melhora ≥ 75%)</b>												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	270/493 (54.8%)	76/495 (15.4%)	<b>RR 3.57</b> (2.86 to 4.45)	<b>395 more per 1,000</b> (from 286 more to 530 more)	⊕⊕⊕⊕ High	
<b>EASI 50 (melhora ≥ 50%)</b>												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	365/493 (74.0%)	144/495 (29.3%)	<b>RR 2.54</b> (2.21 to 2.93)	<b>448 more per 1,000</b> (from 352 more to 561 more)	⊕⊕⊕⊕ High	
<b>NRS prurido (redução ≥ 3 pontos)</b>												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	270/493 (54.8%)	76/495 (15.4%)	<b>RR 3.57</b> (2.86 to 4.45)	<b>395 more per 1,000</b> (from 286 more to 530 more)	⊕⊕⊕⊕ High	
<b>TEAEs</b>												
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	3/493 (0.6%)	7/495 (1.4%)	<b>RR 0.53</b> (0.17 to 1.66)	<b>7 fewer per 1,000</b> (from 12 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕⊕ High	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

TABELA 2.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Paller AS 2022	+	+	+	+	+	+
	Paller AS 2020	+	+	-	-	+	-
	Simpson EL 2020	+	+	+	-	+	-

Domains:  
 D1: Bias arising from the randomization process.  
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
 D3: Bias due to missing outcome data.  
 D4: Bias in measurement of the outcome.  
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 - Some concerns  
 + Low

GRADEPro (certainty of evidence)

TABELA 3.

Risk of bias analysis

## Referências

1. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):338-51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
2. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):151-60. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12193-9.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 34, de 2023. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatite Atópica. [Internet]. 2023 [citado em 25 ago 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-saes-sectics-no-34-pcdt-dermatite-atopica.pdf>
4. American Academy of Dermatology. Atopic Dermatitis: Clinical Practice Guidelines. [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 25]. Available from: <https://www.aad.org/member/clinical-quality/guidelines/atopic-dermatitis>
5. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma & Immunology. Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis. Allergy Immunology Joint Task Force for Practice Parameters. [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 25]. Available from: <https://www.aaaai.org/practice-resources/statements-and-practice-parameters/anaphylaxis-and-atopic-dermatitis-guidelines>
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Atopic Dermatitis: A Review. *Lancet*. 2022; doi: 10.1016/S0140-6736(21)01790-3.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372. doi: 10.1136/bmj.n71.
8. University of York, Centre for Reviews and Dissemination. PROSPERO: international prospective register of systematic reviews. [Internet]. Available from: <https://crd.york.ac.uk/prospero/>
9. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366. doi: 10.1136/bmj.l4898.
10. McMaster University, Evidence Prime, Inc. GRADEpro GDT: GRADEpro guideline development tool [Software]. 2022 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://gradepro.org>
11. The Cochrane Collaboration. Review manager (RevMan). Version 5.4 [computer program]. 2022 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
12. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Sep 17;400(10356):908-19. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2. PMID:

36116481.

13. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1282-93. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054. PMID: 32574587.

14. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Jan 1;156(1):44-56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336. PMID: 31693077; PMCID: PMC6865265.

15. Zheng Y, Ding RL, Bu J. Effectiveness and safety of systemic therapy for moderate-to-severe atopic dermatitis in children and adolescent patients: a systematic review. *Front Immunol*. 2024 May 15;15:1367099. doi: 10.3389/fimmu.2024.1367099. PMID: 38812522; PMCID: PMC11133567.

16. Kouwenhoven TA, van Muijen ME, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Kamsteeg M, Seyger MMB. Effectiveness of systemic treatments on pruritus associated with atopic dermatitis: A systematic review in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2024 Jan-Feb;41(1):34-40. doi: 10.1111/pde.15468. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38018272.

17. Bernardo W, Bernardo LS, Baroni JH, Simões RDS. Severe atopic dermatitis and dupilumab. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023 Feb 17;69(1):2-6. doi: 10.1590/1806-9282.023D691. PMID: 36820709; PMCID: PMC9937595.