

ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

Data de submissão: 23/05/2023

Data de aceite: 01/08/2023

João Felipe Faria Ribeiro

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/6439023708693886>

Camilla de Sá Rodrigues

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/6799503080140066>

José Francisco Neto

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<https://lattes.cnpq.br/7533158453164892>

Daniel Visconti Fernandes Ribeiro

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/7125676017630638>

Felipe dos Guarany's Costa Jorge

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/4834735789413426>

Paulo Roberto Hernandez Júnior

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

Juliana de Souza Rosa

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/5946602186499173>

Nathan Noronha Fidelis Hernandes

Acadêmico de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG)
<https://lattes.cnpq.br/5593876804137286>

Rossy Moreira Bastos Junior

Doutorando e professor do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
<http://lattes.cnpq.br/0075913838823892>

Paula Pitta de Resende Côrtes

Professora do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)
<http://lattes.cnpq.br/9207835681849532>

RESUMO: A dermatite atópica (DA) encontra-se no grupo das doenças inflamatórias da pele e caracteriza-se pela ativação mastocitária, produção de citocinas, resposta por linfócitos T helper tipo 2 (Th2) e produção de IgE específico após a exposição repetida a determinado alérgeno. Os anticorpos monoclonais são produzidos a partir de uma expansão clonal

de anticorpos e possuem alta afinidade a um antígeno ou epítipo. Contudo, pouco ainda se sabe sobre suas características farmacológicas, como tolerabilidade, administração e eficácia por exemplo. O objetivo deste estudo foi analisar as principais conclusões sobre a utilização da terapia com anticorpos monoclonais no tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a severa. As bases de dados utilizadas foram: National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library (CL) e Directory of Open Access Journals (DOAJ). Os descritores escolhidos para a busca dos artigos nas plataformas foram “atopic dermatitis”, “monoclonal antibody” e “treatment”. Depois da aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 27 artigos, sendo 15 do PubMed, 10 da CL e 2 do DOAJ. Dos estudos analisados, 19 estudos referiram-se ao uso do imunobiológico Dupilumabe, 5 ao uso do Tralocinumabe e 3 ao uso do Abrocitinibe, Telazorlimabe e Lebrikizumabe respectivamente e isoladamente. Além disso, 4 estudos analisaram o uso da terapia imunobiológica associada ao uso de corticóides tópicos, sendo 3 estudos relacionados ao Tralocinumabe + CT e 1 relacionado ao Dupilumabe + CT. A terapia de supressão imunobiológica com anticorpos monoclonais é promissora no controle de sintomas de pacientes com dermatite atópica moderada ou grave. Esse tratamento, até o momento, parece seguro e efetivo, as substâncias foram capazes de assegurar melhora das lesões e aumento da qualidade de vida de pacientes com dermatite atópica. O Dupilumabe é a opção mais instituída, sendo seguro para crianças e pacientes com comorbidades metabólicas.

PALAVRAS-CHAVE: Dermatite Atópica; Anticorpo Monoclonal; Tratamento.

MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT: Atopic dermatitis (AD) belongs to the group of inflammatory skin diseases and is characterized by mast cell activation, cytokine production, response by type 2 helper T lymphocytes (Th2) and production of specific IgE after repeated exposure to a specific allergen. Monoclonal antibodies are produced from a clonal expansion of antibodies and have high affinity for an antigen or epitope. However, little is known about its pharmacological characteristics, such as tolerability, administration and efficacy, for example. The aim of this study was to analyze the main findings regarding the use of monoclonal antibody therapy in the treatment of patients with moderate to severe atopic dermatitis. The databases used were: National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library (CL) and Directory of Open Access Journals (DOAJ). The descriptors chosen for the search of articles on the platforms were “atopic dermatitis”, “monoclonal antibody” and “treatment”. After applying the inclusion and exclusion criteria, 27 articles were selected, 15 from PubMed, 10 from CL and 2 from DOAJ. Of the analyzed studies, 19 studies referred to the use of immunobiological Dupilumab, 5 to the use of Tralokinumab and 3 to the use of Abrocitinib, Telazorlimab and Lebrikizumab respectively and separately. In addition, 4 studies analyzed the use of immunobiological therapy associated with the use of topical corticosteroids, 3 studies being related to Tralokinumab + CT and 1 related to Dupilumab + CT. Immunobiological suppression therapy with monoclonal antibodies holds promise in controlling symptoms in patients with moderate or severe atopic dermatitis. This treatment, so far, seems safe and effective, the substances were able to ensure improvement in the lesions and increase the quality of life of patients with atopic dermatitis. Dupilumab is the most widely used option, being safe for children and patients with metabolic comorbidities.

KEYWORDS: Atopic Dermatitis; Monoclonal Antibody; Treatment.

1 | INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) encontra-se no grupo das doenças inflamatórias da pele e caracteriza-se pela ativação mastocitária, produção de citocinas, resposta por linfócitos T helper tipo 2 (Th2) e produção de IgE específico após a exposição repetida a determinado alérgeno.¹ Dentro da fisiopatologia, os linfócitos T helper 17 (Th17) derivam-se das células T CD4+ e são a principal fonte da interleucina 17A (IL-17A), que, por sua vez, está relacionada à imunomediação de doenças autoimunes, oncogênicas e infecciosas.²

A IL-17A desencadeia reações de células imunológicas e do tecido conjuntivo, além da proliferação de queratinócitos. A liberação de mediadores inflamatórios e quimiocinas perpetuam a reação inflamatória.² Apesar da complexidade a nível celular, o diagnóstico de DA é essencialmente clínico. A característica essencial para o diagnóstico da doença é o prurido, cuja duração é maior ou igual a doze meses, somado a outros, ao menos, três achados clínicos: pele ressecada, história de asma ou rinite, início dos sintomas antes dos 2 anos, história ou presença de lesões em flexuras.³

Há mais de 50 anos, o tratamento para DA vem sendo o uso de corticóides. Essas substâncias reduzem a resposta inflamatória, inibindo a síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a síntese de citocinas anti-inflamatórias.⁴ Por outro lado, os anticorpos monoclonais são produzidos a partir de uma expansão clonal de anticorpos e possuem alta afinidade a um antígeno ou epítipo. Esses ativos agem bloqueando citocinas que desempenham papel de dano celular e tecidual. Contudo, pouco ainda se sabe sobre suas características farmacológicas, como tolerabilidade, administração e eficácia por exemplo.⁵

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi analisar as principais conclusões sobre a utilização da terapia com anticorpos monoclonais no tratamento de pacientes com dermatite atópica moderada a severa.

2 | MÉTODO

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library (CL) e Directory of Open Access Journals (DOAJ). Os descritores escolhidos para a busca dos artigos nas plataformas foram “atopicdermatitis”, “monoclonal antibody” e “treatment”, conectados pelo operador booleano “AND” e sendo possível encontrá-los na base de dados de descritores, os Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios

de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados.⁶ Neste estudo, foram incluídos artigos originais em âmbito experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não-randomizados) e estudos observacionais (estudos coorte e relatos de caso) publicados no último ano (2020 a 2021). Foram excluídos artigos que tangenciavam o tema, artigos nos quais os descritores não mantinham relação, artigos do tipo revisão de literatura e metanálises, e artigos duplicados entre as plataformas.

3 | RESULTADOS

A pesquisa resultou em 1.163 artigos: 903 do PubMed, 226 da CL e 34 do DOAJ. Depois da aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 27 artigos, sendo 15 do PubMed, 10 da CL e 2 do DOAJ conforme o demonstrado na figura 1.

Dos estudos analisados, 19 estudos referiram-se ao uso do imunobiológico Dupilumabe, 5 ao uso do Tralocinumabe e 3 ao uso do Abrocitinibe, Telazorlimabe e Lebrikizumabe respectivamente e isoladamente. Além disso, 4 estudos analisaram o uso da terapia imunobiológica associada ao uso de corticóides tópicos, sendo 3 estudos relacionados ao Tralocinumabe + CT e 1 relacionado ao Dupilumabe + CT.

O uso do Dupilumabe foi associado à redução da gravidade da doença, além da diminuição da área de acometimento, redução do prurido, ansiedade e melhora na qualidade do sono. Seu uso não gerou alterações laboratoriais significativas, foi seguro em testes com crianças pré-escolares e foi associado ao ganho de peso. O uso combinado com corticóides tópicos não parece ser muito superior ao seu uso isolado, conforme quadro 1.

Tanto o Telazorlimabe e o Tralocinumabe se associaram à redução da gravidade global da doença, mas somente o Tralocinumabe junto aos corticóides tópicos parece diminuir as agudizações da doença. O Abrocitinibe requer maiores doses para reduzir os sintomas da doença. O mesmo acontece com o Lebrikizumabe, os melhores índices de respostas estão associados às maiores doses de medicação.

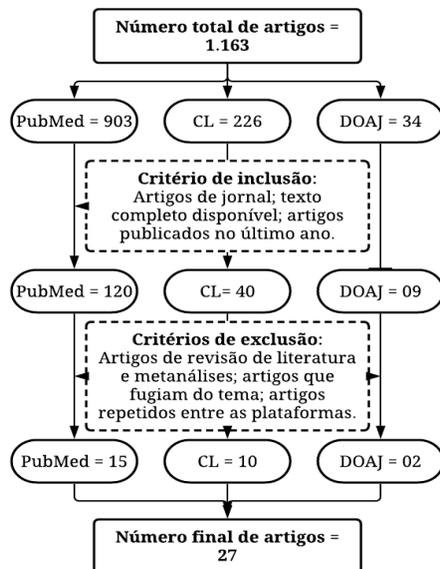


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, CL e DOAJ.

Fonte: Própria autoria.

Autor	Ano	Amostra	Anticorpo monoclonal usado	Principais conclusões
Wollenberg A et al. ⁷	2021	1596	Tralocinumabe	Redução precoce do prurido, aumento da qualidade do sono e diminuição da necessidade de medicações de resgate.
Cork MJ et al. ⁸	2021	37	Dupilumabe	Diminuição da gravidade, área de eczema e prurido.
Silverberg JI et al. ⁹	2021	380	Tralocinumabe + CT	Melhora significativa em todos os scores de avaliação.
Merola JF et al. ¹⁰	2021	412	Dupilumabe	Redução no número de crises dermatológicas.
O’Kane D et al. ¹¹	2021	57	Dupilumabe	Associado a melhora da gravidade e prurido da doença, e qualidade de vida dos pacientes.
Silverberg JI et al. ¹²	2021	204	Tralocinumabe	Melhora da qualidade de vida dermatológica e do sono. Aumento da qualidade de vida em saúde.
Hamilton JD et al. ¹³	2021	2119	Dupilumabe	Redução da resposta inflamatória e dos níveis séricos de IgE.
Nettis E et al. ¹⁴	2021	1	Dupilumabe	Melhoras significantes nas escalas de severidade, prurido, sono e qualidade de vida.
Deleuran M et al. ¹⁵	2021	167	Dupilumabe	Melhora dos scores em relação ao placebo. Redução do uso de medicação de resgate.

Bieber T et al. ¹⁶	2021	838	Abrocitinibe	Requer maiores doses para reduzir os sintomas da doença. Resultados significantes em relação ao prurido.
Siegfried EC et al. ¹⁷	2021	250	Dupilumabe	Não causa alterações laboratoriais significativas com sua utilização.
Barbato L et al. ¹⁸	2021	155	Dupilumabe	Eficaz na diminuição do prurido, áreas acometidas e no aumento da qualidade de vida para os pacientes.
Sher L et al. ¹⁹	2021	462	Telazorlimabe	Melhora do índice de avaliação geral e na escala de gravidade e área de acometimento.
Alexis AF et al. ²⁰	2021	252	Tralocinumabe + CT	Reduz a gravidade e extensão da doença.
Beck LA et al. ²¹	2021	251	Dupilumabe	Capaz de melhorar precocemente a qualidade do sono de forma sustentada.
Silverberg JI et al. ²²	2021	378	Tralocinumabe + CT	O uso associado ao CT previne agudizações da doença.
Pessoa e Costa T et al. ²³	2021	25	Dupilumabe	Diminuição na área eczematosa e na gravidade das lesões.
Paller AS et al. ²⁴	2020	367	Dupilumabe + CT	Redução significativa dos sintomas da DA, além da redução da ansiedade e depressão dos pacientes.
Bosma AL et al. ²⁵	2020	221	Dupilumabe	Aumento da qualidade de vida. Redução do prurido, área de eczema e índice de gravidade.
Paller AS et al. ²⁶	2020	40	Dupilumabe	Queda da área lesional, gravidade das lesões e prurido.
Cork MJ et al. ²⁷	2020	1379	Dupilumabe	Houve melhora do sono, prurido, ansiedade, depressão, dor e qualidade de vida.
de Wijs LEM et al. ²⁸	2020	7	Dupilumabe	Parada da descamação e demarcação nítida das lesões. Diminuição no índice de gravidade e área do eczema.
Johansson EK et al. ²⁹	2020	20	Dupilumabe	Melhora clínica das lesões, depressão e prurido. Associação com ganho de peso.
Simpson EL et al. ³⁰	2020	40	Dupilumabe	Melhora na área de eczema e índice de gravidade. Seguro para crianças pré-escolares.
Simpson EL et al. ³¹	2020	251	Dupilumabe	Grande redução do prurido.
Armstrong A et al. ³²	2020	280	Lebrikizumabe	A resposta é dose-dependente. Melhora nas áreas das lesões e no prurido.
Ferrucci S et al. ³³	2020	117	Dupilumabe	Melhora nos scores de avaliação da DA.

Quadro 1. Caracterização dos artigos com base em autor, amostra, anticorpo monoclonal usado e principais conclusões.

Fonte: Própria autoria.

4 | DISCUSSÃO

Conforme demonstrado nos resultados, o uso de terapia imunobiológica pode ser com isolada ou em combinação com os corticoides tópicos. Até o momento, não houve diferenças significantes entre o uso do Dupilumabe, Tralocinumabe e Telazorlimabe, como evidenciadas pelas coortes de Barbato L et al.³⁴, Silverberg JI et al.³⁵ e Sher L et al.³⁶ nas quais os fármacos foram associados a uma grande melhora clínica dos pacientes, em resposta farmacológica rápida, com redução no número e tamanho das lesões, redução do prurido e, conseqüentemente, aumento na qualidade do sono e qualidade de vida dos pacientes acompanhados.

Por outro lado, os fármacos Abrocitinibe e Lebrikizumabe são dose-dependentes. Congruentemente, o grupo de pacientes estudados por Bieber T et al.³⁷ foi capaz de mostrar um efeito dose-dependente do Abrocitinibe, isto é, os pacientes com melhores índices de resposta ao tratamento, avaliado por scores específicos relacionados à sintomatologia típica da dermatite atópica, foram aqueles que receberam as maiores doses da substância. Contudo, estudos adicionais devem existir para a avaliação da resposta de pacientes submetidos a menores doses.

Adicionalmente, Siegfried EC et al.³⁸ trouxe em seu estudo evidências de que defendem o Dupilumabe como a terapia mais utilizada para pacientes com dermatite atópica que necessitam evoluir para o uso de imunobiológicos. Em concordância com os resultados deste estudo, o autor relacionou o Dupilumabe a uma segurança metabólica, uma vez que seu uso não causou alterações laboratoriais notórias, tanto em pacientes previamente hígidos ou naqueles com alguma comorbidade. Todavia, o ganho de peso foi comum em pacientes neste tratamento, o que pode configurar um dano metabólico indireto, necessitando de novos estudos.

Além disso, o Dupilumabe foi o único imunobiológico estudado em pacientes pré-escolares. Para Simpson EL et al.³⁹, o controle sintomático de pacientes pediátricos com dermatite atópica pode ser complexo, principalmente quando associada a outras doenças alérgicas, uma vez que a cadeia inflamatória humoral está intensificada. Porém, o Dupilumabe se mostrou eficaz e seguro nesses pacientes, tornando-se uma excelente possibilidade terapêutica.

Por fim, a terapia de associação, imunobiológico + corticoide tópico, é uma terapia de resgate para pacientes com descontrole ou agudização da doença. Conforme o encontrado pela coorte de Silverberg JI et al.⁴⁰, a junção dessas classes terapêuticas (Tralocinumabe + CT) é uma boa opção no controle e prevenção de reagudizações da doença, que poderia levar a um descontrole lesional, suprimindo de forma dupla a cadeia de produção de citocinas e outros comunicadores inflamatórios envolvidos na produção de sintomas.

5 | CONCLUSÃO

A terapia de supressão imunobiológica com anticorpos monoclonais é promissora no controle de sintomas de pacientes com dermatite atópica moderada ou grave. Esse tratamento, até o momento, parece seguro e efetivo, as substâncias foram capazes de assegurar melhora das lesões e aumento da qualidade de vida de pacientes com dermatite atópica. O Dupilumabe é a opção mais instituída, sendo seguro para crianças e pacientes com comorbidades metabólicas.

Novos estudos que esmiuçam efeitos indiretos desses agentes devem ser estimulados. O asseguramento de seu acesso, para pacientes que necessitem de tratamentos mais eficazes, pode necessitar de altos investimentos por parte da saúde pública.

REFERÊNCIAS

1. Sae-Wong C, Mizutani N, Kongsanant S, Yoshino S. Topical skin treatment with Fab fragments of an allergen-specific IgG1 monoclonal antibody suppresses allergen-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice. *Eur J Pharmacol.* 2016 May 15;779:131-7.
2. Liu T, Li S, Ying S, Tang S, Ding Y, Li Y, Qiao J, Fang H. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front Immunol.* 2020 Nov17;11:594735.
3. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma AlergImunol.* 2017;1(2):131-156.
4. Gomes Vieira G, Andrade de Oliveira V. Tratamentos alternativos ao corticoide na Dermatite Atópica. *Rev. Bras. Ciênc. Biomed.* [Internet]. 29º de abril de 2020 [citado 10 de setembro de 2021];1(1):24. Disponível em: <https://rbcbm.com.br/journal/index.php/rbcm/article/view/5>
5. LiverTox: Informações clínicas e de pesquisa sobre lesão hepática induzida por drogas [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais; 2012-. Anticorpos monoclonais. [Atualizado em 17 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548844/>
6. Pereira AS, Shitsuka DM, Parreira FJ, Shitsuka R. Metodologia da pesquisa científica [Internet]. Brasil; 2018 [citado 10 de setembro de 2021]. Disponível em: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/15824>
7. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, Spelman L, Katoh N, Saeki H, Poulin Y, Lesiak A, Kircik L, Cho SH, Herranz P, Cork MJ, Peris K, Steffensen LA, Bang B, Kuznetsova A, Jensen TN, Østerdal ML, Simpson EL; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 studyinvestigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):437-449.

8. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, Akinlade B, Boklage S, Guillemin I, Kosloski MP, Kamal MA, O'Malley JT, Patel N, Graham NMH, Bansal A. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*. 2021 May;184(5):857-870.
9. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, Hijnen D, Jensen TN, Bang B, Olsen CK, Kurbasic A, Weidinger S; ECZTRA 3 study investigators. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):450-463.
10. Merola JF, Sidbury R, Wollenberg A, Chen Z, Zhang A, Shumel B, Rossi AB. Dupilumab prevents flares in adults with moderate to severe atopic dermatitis in a 52-week randomized controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):495-497.
11. O'Kane D, Davis L, Ardern-Jones M, Laws P, Shaw L, Cork M, Velangi S, Cooper HL, Hudson R, Smith AB, Rout R. Treatment outcomes of patients with Atopic Dermatitis (AD) treated with dupilumab through the Early Access to Medicines Scheme (EAMS) in the UK. *Ulster Med J*. 2021 May;90(2):70-76.
12. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gooderham M, Worm M, Rippon S, O'Quinn S, van der Merwe R, Kragh N, Kurbasic A, Wollenberg A. Health-related quality of life with tralokinumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2b randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 May;126(5):576-583.
13. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS, Amin N, Ardeleanu M, Radin A, Shumel B, Ruddy M, Patel N, Pirozzi G, Mannent L, Graham NMH. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *ClinExpAllergy*. 2021 Jul;51(7):915-931.
14. Nettis E, Masciopinto L, Di Leo E, De Candia N, Albanesi M, Di Bona D, Quaranta N, Macchia L. Dupilumab elicits a favorable response in type-2 inflammatory comorbidities of severe atopic dermatitis. *Clin Mol Allergy*. 2021 Jun 16;19(1):9.
15. Deleuran M, Marcoux D, Bruin-Weller MS, Irvine AD, Baselga E, Ahn K, Castro AP, Bansal A, Chao J, Bégo-Le-Bagousse G, Rossi AB. Dupilumab Provides Significant Clinical Benefit in a Phase 3 Trial in Adolescents with Uncontrolled Atopic Dermatitis Irrespective of Prior Systemic Immunosuppressant Use. *Acta DermVenereol*. 2021 Jul 15;101(7):504.
16. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112.
17. Siegfried EC, Bieber T, Simpson EL, Paller AS, Beck LA, Boguniewicz M, Schneider LC, Khokhar FA, Chen Z, Prescilla R, Mina-Osorio P, Bansal A. Effect of Dupilumab on Laboratory Parameters in Adolescents with Atopic Dermatitis: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Mar;22(2):243-255.
18. Barbato L, Gandini G, Benda L, Manfre S, Marini P. Use of dupilumab in the treatment of atopic dermatitis in real clinical practice. *European journal of hospital pharmacy* 2021; 28(1):31-32.

19. Sher L, Rewerska B, Acocella A, Gudi G, Salhi Y, Mbow M, Changela K, Mozaffarian N. Telazolrimab in atopic dermatitis: phase 2b study shows improvement at 16 weeks. *Journal of investigative dermatology* 2021; 141(5): S82.
20. Alexis AF, Zirwas M, Pinter A, Adam DN, Chiricozzi A, Pink AE, Mark T, Tindberg AM, Silverberg JI. Progressive and sustained improvements in the extent and severity of atopic dermatitis with tralokinumab in combination with topical corticosteroids as needed in moderate-to-severe atopic dermatitis. *British journal of dermatology* 2021; 184(3):82-83.
21. Beck LA, Simpson EL, Hong HCH, Bansal A, Chen Z, Mina-Osorio P, Prescilla R, Gadkari A. Dupilumab offers early and sustained improvement in sleep in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *British journal of dermatology* 2020; 183(4):95.
22. Silverberg JI, Barbarot S, Welzel J, Ameen M, Thyssen JP, Lomaga M, Kurre Olsen C, Mark T, Corriveau J, Merola JF. Tralokinumab prevents flares in moderate-to-severe atopic dermatitis: post hoc analyses of a randomized phase III clinical trial (ECZTRA 3). *British journal of dermatology* 2021; 184(3):79.
23. Pessoa e Costa T, Duarte B, Caldeira M, Rocha Pári, M, & Paiva-Lopes MJ. (2021). Dupilumab Treatment in Atopic Dermatitis: Real-World Evidence from a Portuguese Tertiary Center. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*;79(2):113-116.
24. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, O'Malley JT, Patel N, Hardin M, Graham NMH, Ruddy M, Sun X, Davis JD, Kamal MA, Khokhar FA, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Beazley B, Bansal A, Shumel B. 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):1282-1293.
25. Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, van Nieuwenhuizen BR, Gerbens LAA, Middelkamp-Hup MA, Hijnen D, Spuls PI. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: Results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1375-1384.
26. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Lockshin B, Kosloski MP, Kamal MA, Davis JD, Sun X, Pirozzi G, Graham NMH, Gadkari A, Eckert L, Ruddy M, Bansal A. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Feb;35(2):464-475.
27. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Wollenberg A, Kataoka Y, Remitz A, Beissert S, Mastey V, Ardeleanu M, Chen Z, Gadkari A, Chao J. 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*. 2020 Sep;31(6):606-614. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31179791.
28. de Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM, Nijsten T, Damman J, Hijnen DJ. Caracterização clínica e histopatológica do eritema paradoxal de cabeça e pescoço em pacientes com dermatite atópica tratados com dupilumabe: uma série de casos. *Br J Dermatol*. Outubro de 2020; 183 (4): 745-749.
29. Johansson EK, Ivert LU, Bradley B, Lundqvist M, Bradley M. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol*. 2020 Sep 22;20(1):8. doi: 10.1186/s12895-020-00103-0. PMID: 32962676; PMCID: PMC7510313.

30. Simpson EL, Kamal MA, Davis JD, Sun X, Gadkari A, Eckert L, Rossi AB, Bansal A. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of dupilumab in children aged ≥ 2 to < 6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis (LIBERTY AD PRE-SCHOOL). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 83(6):95-96.
31. Simpson EL, Gadkari A, Beck LA, Hong HCH, Bansal A, Chen Z, Mina-Osorio P, Prescilla R. Dupilumab offers rapid improvement in pruritus in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis vs placebo: a post hoc analysis of a phase III trial. *British journal of dermatology* 2020; 183(4):94-95.
32. Armstrong A, Schlesinger TE, Gopalan R, Drew J, Weisman J, Guttman-Yassky E. Lebrikizumab, a high-affinity interleukin-13 inhibitor, improves moderate-to-severe atopic dermatitis regardless of patient race: post hoc analysis from a phase IIb study. *British journal of dermatology* 2020; 183(4):113-114.
33. Ferrucci S, Casazza G, Angileri L, Tavecchio S, Germiniasi F, Berti E, Marzano AV, Genovese G. Clinical Response and Quality of Life in Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Single-Center Real-Life Experience. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(3):791.
34. Barbato L, Gandini G, Benda L, Manfre S, Marini P. Use of dupilumab in the treatment of atopic dermatitis in real clinical practice. *European journal of hospital pharmacy* 2021; 28(1):31-32.
35. Silverberg JI, Barbarot S, Welzel J, Ameen M, Thyssen JP, Lomaga M, Kurre Olsen C, Mark T, Corriveau J, Merola JF. Tralokinumab prevents flares in moderate-to-severe atopic dermatitis: post hoc analyses of a randomized phase III clinical trial (ECZTRA 3). *British journal of dermatology* 2021; 184(3):79.
36. Sher L, Rewerska B, Acocella A, Gudi G, Salhi Y, Mbow M, Changela K, Mozaffarian N. Telazolimab in atopic dermatitis: phase 2b study shows improvement at 16 weeks. *Journal of investigative dermatology* 2021; 141(5): S82.
37. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, DiBonaventura M, Rojo R, Antinew J, Ionita I, Sinclair R, Forman S, Zdybski J, Biswas P, Malhotra B, Zhang F, Valdez H; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112.
38. Siegfried EC, Bieber T, Simpson EL, Paller AS, Beck LA, Boguniewicz M, Schneider LC, Khokhar FA, Chen Z, Prescilla R, Mina-Osorio P, Bansal A. Effect of Dupilumab on Laboratory Parameters in Adolescents with Atopic Dermatitis: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Mar;22(2):243-255.
39. Simpson EL, Kamal MA, Davis JD, Sun X, Gadkari A, Eckert L, Rossi AB, Bansal A. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of dupilumab in children aged ≥ 2 to < 6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis (LIBERTY AD PRE-SCHOOL). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 83(6):95-96.
40. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gooderham M, Worm M, Rippon S, O'Quinn S, van der Merwe R, Kragh N, Kurbasic A, Wollenberg A. Health-related quality of life with tralokinumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2b randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 May;126(5):576-583.