

# Dupilumabe como alternativa no tratamento da dermatite atópica em crianças e adolescentes

## *Dupilumab as an alternative in the treatment of atopic dermatitis in children and adolescents*

### Resumo

### Autora

#### **Introdução**

A dermatite atópica (DA) é uma condição dermatológica inflamatória e crônica que atinge principalmente crianças e adolescentes. A DA impacta expressivamente a qualidade de vida dos pacientes, afetando a qualidade do sono, gerando irritabilidade, estresse e ainda implicando em um gasto expressivo com tratamentos.

#### **Objetivos**

Essa revisão da literatura analisou os achados mais recentes sobre a aplicação do dupilumabe como alternativa no tratamento da DA em crianças e adolescentes.

#### **Materiais / Sujeitos e Métodos**

Foram aplicados os filtros na base de dados PubMed: ensaios clínicos randomizados; publicados em inglês; texto integral disponível para acesso gratuito e publicados a partir de 2020 que utilizassem o dupilumabe no tratamento da DA em crianças e adolescentes. Dos 21 resultados, foram selecionados 7 artigos para análise.

#### **Resultados**

O dupilumabe é uma alternativa para o tratamento da DA em crianças e adolescentes, com efeitos adversos que não implicam em descontinuação do tratamento, com perfil de segurança aceitável e resultados similares aos obtidos em adultos.

#### **Conclusões**

O dupilumabe é seguro e eficaz para o tratamento da DA em crianças e adolescentes. Novos ensaios clínicos devem ser desenvolvidos para melhor compreensão de seus efeitos em longo prazo nessa população.

#### **Abstract**

*Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory and chronic dermatological condition that mainly affects children and adolescents. AD significantly impacts the quality of life of patients, affecting the quality of sleep, generating irritability, stress and also implying a significant expense with treatments. This literature review analyzed the most recent findings on the application of dupilumab as an alternative in the treatment of AD in children and adolescents. The filters in the PubMed database were applied: randomized clinical trials; published in English; full text available for free access and published from 2020 that used dupilumab in the treatment of AD in children and adolescents. Of the 21 results, 7 articles were selected for analysis. Dupilumab is an alternative for the treatment of AD in children and adolescents, with adverse effects that do not imply treatment discontinuation, with an acceptable safety profile and results similar to those obtained in adults. It is concluded that dupilumab is effective and safe for the treatment of AD in children and adolescents.*

**Isabella Tabosa José**

Pós-graduanda em Dermatologia  
Faculdades BWS  
Brasil

### Palavras-chave

Dermatite Atópica. Criança. Adolescente.

### Keywords

*Atopic Dermatitis. Child. Adolescent.*

## INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença de pele inflamatória crônica e recidivante que atinge principalmente crianças, com dados recentes apontando para uma prevalência de 20% entre os 6 e 12 anos de idade, com 8% de casos graves. É característica da DA a perda da barreira epidérmica e a presença excessiva de células Th2 e Th1, o que desequilibra o sistema imune e podem agravar o quadro do paciente (1-5).

A DA impacta expressivamente a qualidade de vida dos pacientes, afetando a qualidade do sono, gerando irritabilidade, estresse e ainda implicando em um gasto expressivo com tratamento e acompanhamento médico. Alguns tratamentos para DA requerem monitoramento regular dos parâmetros laboratoriais, o que acaba sendo oneroso para o paciente e ainda pode reduzir sua adesão ao tratamento (1-4,6-8).

As terapias disponíveis atualmente para o tratamento da DA têm um perfil de segurança limitado em crianças, sendo o uso de corticosteroides desencorajado em crianças, especialmente a longo prazo. Assim, o dupilumabe tem sido uma alternativa viável para o tratamento da DA. Esse medicamento é um anticorpo monoclonal totalmente humano derivado do Veloclmmune® que bloqueia o receptor para interleucina (IL)-4 e IL-13, principais condutores da inflamação tipo 2 em várias doenças, com diversos ensaios clínicos apontando para sua eficácia e segurança tanto em adultos como em adolescentes e crianças com DA moderada a grave (2,9-14).

## MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

A seleção dos estudos selecionados para compor essa revisão da literatura consistiu em uma pesquisa na base de dados PubMed a partir do uso dos termos “atopic dermatitis” e “dupilumab”. Foram aplicados os seguintes filtros: ensaios clínicos randomizados; publicados em inglês; com texto integral disponível para acesso gratuito e publicados a partir de 2020 e que utilizassem o dupilumabe no tratamento da DA em crianças e adolescentes. Essa busca retornou 21 resultados, dos quais 7

artigos foram selecionados por se enquadrar em todos os filtros previamente estabelecidos após leitura do título, resumo e, por fim, texto integral.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A eficácia e segurança do dupilumabe foi avaliada em um ensaio clínico randomizado com crianças de 6 a 12 anos com DA grave durante 52 semanas para atestar os efeitos desse medicamento em longo prazo nessa população. Esse ensaio clínico consistiu em uma intervenção de dose única do medicamento de 2 ou 4 mg/kg seguido de amostragem farmacocinética de 8 semanas, depois 2 ou 4 mg/kg semanalmente por 4 semanas, seguido por um regime semanal até o final das 52 semanas. Os resultados primários foram avaliados a partir da concentração-tempo do medicamento e eventos adversos identificados, além de avaliações secundárias do eczema e do prurido <sup>(15)</sup>.

Das 38 crianças selecionadas para iniciar o ensaio, 37 concluíram a primeira etapa e 33 concluíram as 52 semanas propostas inicialmente. Os resultados apontaram para efeitos adversos leves a moderados e transitórios, sem que nenhum destes tenham levado o paciente a descontinuação do tratamento. Foi observado um bom perfil de segurança do dupilumabe, com resultados secundários apontando para uma melhora na DA a longo prazo em crianças <sup>(15)</sup>.

Estudo observacional monocêntrico também avaliou o dupilumabe no tratamento da DA em adolescentes por um período de 24 semanas. Esse estudo avaliou características demográficas dos pacientes, dados clínicos e eventos adversos nas semanas 4, 16 e 24 em uma população de 27 adolescentes com idade média de 15,2 anos. A intervenção consistiu em administração do dupilumabe por via subcutânea na dosagem de dose de indução de 600 mg, seguida de 300 mg a cada 2 semanas em 14 pacientes com peso  $\geq 60$  kg, enquanto 13 pacientes com peso  $< 60$  kg foram tratados com dupilumabe 200 mg a cada 2 semanas após uma dose inicial de 400 mg <sup>(16)</sup>.

Os resultados desse estudo demonstraram melhora significativa em todos os índices analisados, com melhora significativa no índice de qualidade de vida, sem que

efeitos adversos graves fossem identificados. Os principais efeitos adversos observados foram reação no local da injeção, conjuntivite e astenia, colaborando com outros estudos que apontaram para a eficácia e segurança do dupilumabe no tratamento da DA moderada a grave em adolescentes <sup>(16)</sup>.

O dupilumabe também foi avaliado em crianças de 6 a 11 anos em um estudo duplo-cego de 16 semanas em 367 pacientes em uma intervenção que consistiu em 300 mg de dupilumabe a cada 4 semanas, um regime baseado no peso de dupilumabe a cada 2 semanas (100 mg a cada 2 semanas e 200 mg a cada 2 semanas) ou placebo. Em ambas intervenções foi identificada melhora clinicamente significativa em sinais, sintomas e qualidade de vida em comparação ao grupo placebo. Notou-se melhora na avaliação global do investigador, na área do eczema, com redução na coceira e outros sintomas da DA <sup>(17)</sup>.

Também foram avaliados os resultados laboratoriais de 367 crianças e adolescentes com DA grave em um estudo randomizado, controlado por placebo, de fase III de dupilumabe. Esse estudo analisou amostras de sangue coletadas nas semanas 4, 8 e 16 do tratamento. Foi identificada uma tendência para aumento nos níveis sanguíneos médios de eosinófilos e fosfatase alcalina e reduções nos níveis sanguíneos médios de plaquetas, neutrófilos e níveis de lactato desidrogenase, sem alterações médias correspondentes no grupo placebo <sup>(17)</sup>.

As modificações observadas nos resultados laboratoriais não estão associadas a sintomas ou a efeitos adversos clinicamente significativa, de modo que não foi necessário modificar o tratamento inicialmente proposto. Alterações na contagem de plaquetas e nos níveis de lactato desidrogenase provavelmente refletem redução da inflamação. Esses resultados confirmam achados semelhantes em adultos e adolescentes e sugerem que não há necessidade de monitoramento laboratorial de rotina em crianças de 6 a 11 anos tratadas com dupilumabe <sup>(18)</sup>.

Outro estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos foi conduzido em 31 hospitais, clínicas e instituições acadêmicas na Europa e América do Norte avaliou a eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com 6 meses a 6 anos de idade com DA moderada a grave. Os pacientes foram

distribuídos aleatoriamente para placebo subcutâneo ou dupilumabe (peso corporal  $\geq 5$  kg a  $<15$  kg: 200 mg; peso corporal  $\geq 15$  kg a  $<30$  kg: 300 mg) a cada 4 semanas mais corticosteroides tópicos de baixa potência por 16 semanas. A randomização foi estratificada por idade, peso corporal inicial e região <sup>(19)</sup>.

Esse estudo avaliou uma população de 197 pacientes, 162 dos quais foram aleatoriamente designados para receber dupilumabe (n=83) ou placebo (n=79) mais corticosteroides tópicos. Em consonância com os outros achados, nenhum efeito adverso observado foi grave ou levou à descontinuação do tratamento. O dupilumabe melhorou significativamente os sinais e sintomas de DA em crianças menores de 6 anos, com um perfil de segurança aceitável, semelhante aos resultados em crianças mais velhas e adultos <sup>(19)</sup>.

Os exames laboratoriais também foram avaliados em outro estudo com crianças de 6 meses a 6 anos com DA moderada a grave. As amostras de sangue e urina foram analisadas nas semanas 4 e 16 e demonstraram que nenhuma alteração clinicamente significativa foi observada. Apesar de terem sido identificados dois casos de eosinofilia e um caso de neutropenia e leucocitose, esses eventos não foram associados a sintomas clínicos, sem que houvesse descontinuação do tratamento por conta disso. No mesmo sentido de estudo já descrito, esses resultados sugerem que o monitoramento laboratorial de rotina em crianças tratadas com dupilumabe não é necessário. No entanto, o estudo identifica como limitação a curta duração e a exclusão de pacientes com anormalidades nos resultados dos exames laboratoriais na triagem <sup>(20)</sup>.

O último estudo selecionado por essa revisão avaliou a eficácia do dupilumabe em adolescentes com DA moderada a grave em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelo, de fase III. Esse estudo selecionou 251 adolescentes que foram randomizados e estratificados por gravidade da DA e peso corporal para um tratamento de 16 semanas <sup>(21)</sup>.

Um total de 240 pacientes completou o estudo, com os parâmetros analisados tendo apresentado melhora significativa no grupo intervenção em relação ao placebo. O regime de intervenção a cada 2 semanas foi superior ao regime de 4 semanas e os

efeitos adversos mais comumente identificados foram conjuntivite, reações no local da injeção e infecções cutâneas. Esse estudo aponta o dupilumabe com perfil de segurança aceitável, com melhoras nos sintomas e na qualidade de vida de adolescentes com DA moderada a grave <sup>(21)</sup>.

## CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da literatura selecionada por essa revisão permitiu concluir que o dupilumabe é uma alternativa viável para o tratamento da DA moderada a grave em uma população de crianças e adolescentes, com resultados equivalentes a populações adultas no que se refere a perfil de segurança e eficácia.

Apesar disso, a prescrição desse medicamento deve levar em consideração as particularidades de cada caso, com detida análise clínica do quadro do paciente. Devem ser consideradas comorbidades e aspectos como dosagem e frequência da intervenção. Os resultados obtidos demonstram que tais fatores podem influenciar no curso do tratamento e em eventuais efeitos adversos observados.

Também foi possível identificar a conjuntivite como um efeito adverso bastante recorrente tanto em crianças como em adolescentes, mas a presença desse e de outros efeitos adversos não está associada a descontinuação do medicamento, com a maioria dos pacientes tendo concluído o tratamento mesmo que observados efeitos adversos. A melhora na qualidade de vida é um fator determinante para a prescrição desse medicamento para essa população. Apesar dos resultados promissores, é indicada a produção de novos ensaios clínicos, que se dediquem especialmente a análise em longo prazo dos efeitos do dupilumabe para crianças e adolescente com DA.

## REFERÊNCIAS

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. [Internet]. 2018 jun [Citado 2023 jan.8];32(6):850–78. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.14888>
2. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. [Internet]. 2018 Mar [Citado 2023 jan.8];178(3):768. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5901393/>
3. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. [Internet]. 2017 Nov [Citado 2023 jan.8];5(6):1519–31. Disponível em: <http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213219817306153/fulltext>
4. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. [Internet]. 2018 Jun [Citado 2023 jan.8];4(1):1–20. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0001-z>
5. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet]. 2004 Mai [Citado 2023 jan.8];113(5):925–31. Disponível em: <http://www.jacionline.org/article/S0091674904009947/fulltext>
6. Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. Quality of Life and Disease Severity Are Correlated in Patients with Atopic Dermatitis. *J Korean Med Sci*. [Internet]. 2012 Nov [Citado 2023 jan.8];27(11):1327–32. Disponível em: <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.11.1327>
7. Williams HC. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. [Internet]. 2005 Jun [Citado 2023 jan.8];352(22):2314–24. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp042803>

8. Kwa L, Silverberg JI. Financial burden of emergency department visits for atopic dermatitis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2018 Set [Citado 2023 jan 8];79(3):443–7. Disponível em: <http://www.jaad.org/article/S0190962218308211/fulltext>
9. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. [Internet]. 2016 Mai [Citado 2023 jan.8];30(5):729–47. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13599>
10. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, Proudfoot L, Schmitt J, Lara-Corrales I, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2017 Fev [Citado 2023 jan 8];76(2):281–5. Disponível em: <http://www.jaad.org/article/S0190962216308325/fulltext>
11. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. [Internet]. 2022 Mai [Citado 2023 jan.8];23(3):393–408. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-022-00685-0>
12. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, de Bruin-Weller M, Chen Z, Khokhar FA, et al. Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study. Multicenter Study. [Internet]. 2022 Mai [Citado 2023 jan.8];33(3):1608–16. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2020.1871463>
13. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, 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*. [Internet]. 2017 Jun [Citado 2023 jan 8];389(10086):2287–303. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617311911/fulltext>
14. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. [Internet]. 2015 Out [Citado 2023 jan.8];15(1):35–50. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd4624>

15. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged  $\geq 6$  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*. [Internet]. 2021 Mai [Citado 2023 jan.7];184(5):857–70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8247037/>
16. Napolitano M, Fabbrocini G, Potestio L, Fontanella G, Picone V, Bennardo L, et al. A 24-weeks real-world experience of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. [Internet]. 2022 Ago [Citado 2023 jan.7];35(8):e15588. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dth.15588>
17. 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*. [Internet]. 2020 Nov [Citado 2023 jan.8];83(5):1282–93. Disponível em: <http://www.jaad.org/article/S019096222031152X/fulltext>
18. Paller AS, Wollenberg A, Siegfried E, Thaçi D, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Laboratory Safety of Dupilumab in Patients Aged 6–11 Years with Severe Atopic Dermatitis: Results from a Phase III Clinical Trial. *Pediatric Drugs*. [Internet]. 2021 Set [Citado 2023 jan.7];23(5):515–27. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-021-00459-x>
19. 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*. [Internet]. 2022 Set [Citado 2023 jan.7];400(10356):908–19. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673622015392/fulltext>
20. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, Gonzalez ME, et al. Laboratory Safety from a Randomized 16-Week Phase III Study of Dupilumab in Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Pediatric Drugs*. [Internet]. 2022 Dez [Citado 2023 jan.7];25(1):67–77. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-022-00553-8>
21. 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*. [Internet]. 2020 Jan [Citado 2023 jan.7];156(1):44–56. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2753673>