



Resposta ao dupilumabe na dermatite atópica grave sem uso prévio de imunossupressor sistêmico durante a pandemia de COVID-19

Response to dupilumab in severe atopic dermatitis without prior use of systemic immunosuppressive agents during the COVID-19 pandemic

Mara Morelo Rocha Felix^{1,2}, Laura Vidal da Cunha Moreira¹,
Ana Carolina de Moura Rocha Teixeira Miranda¹, Nathalia Mota Gomes Almeida¹

RESUMO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por intenso prurido e eczema recorrente. Acomete principalmente a infância, mas tem se tornado bastante prevalente em adolescentes e até em adultos. Apesar de ser geralmente não fatal, apresenta uma carga psicossocial importante para os pacientes e seus familiares. O tratamento da DA envolve a hidratação cutânea e medicações anti-inflamatórias. Em casos graves, pode haver necessidade de terapia sistêmica com imunossupressores como ciclosporina, metotrexato e azatioprina. Mais recentemente, alguns imunobiológicos estão em desenvolvimento para controle da DA. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal com ação dupla anti-IL-4/IL-13, liberado para tratamento de crianças a partir de 6 anos com DA grave e adolescentes/adultos com DA moderada a grave. O objetivo deste artigo foi relatar uma série de casos de pacientes adolescentes e adultos com DA grave e sua resposta ao dupilumabe durante a pandemia do COVID-19. Trata-se de quatro pacientes (três do sexo feminino), com piora significativa da DA durante o ano de 2020. Todos tinham história de DA desde a infância, com exames complementares evidenciando sensibilização IgE-mediada para ácaros. Já haviam sido submetidos a diversos tratamentos tópicos e sistêmicos, inclusive a cursos de corticosteroides orais. Nenhum deles havia recebido imunossupressor sistêmico, porém estavam recusando este tipo de tratamento devido ao medo da pandemia. Todos apresentaram boa resposta ao dupilumabe, evidenciada pela redução do número de lesões cutâneas e prurido, com poucos efeitos colaterais. Dois pacientes apresentaram sintomas

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease characterized by intense itching and recurrent eczema. It mainly affects childhood but has become quite prevalent in adolescents and even adults. Despite being generally non-fatal, it has an important psychosocial burden for patients and their families. AD treatment involves skin hydration and anti-inflammatory medications. In severe cases, systemic therapy with immunosuppressive agents such as cyclosporine, methotrexate, and azathioprine may be necessary. More recently, some biologicals are being developed to control AD. Dupilumab is a monoclonal antibody with anti-IL-4/IL-13 dual-action, approved for the treatment of children from 6 years of age with severe AD and adolescents/adults with moderate to severe AD. This article aimed to report a case series of adolescent and adult patients with severe AD and their response to dupilumab during the COVID-19 pandemic. These are four patients (three female), with a significant worsening of AD during the year 2020. All had a history of AD since childhood, with complementary exams showing IgE-mediated sensitization to mites. They had already undergone several topical and systemic treatments, including courses on oral corticosteroids. None of them had received systemic immunosuppressive agents, but they were refusing this type of treatment due to fear of the pandemic. All had a good response to dupilumab, evidenced by a reduction in the number of skin lesions and pruritus, with few side effects. Two patients had symptoms suggestive of COVID-19 during treatment with dupilumab (one confirmed by PCR) with a good outcome. In conclusion, patients with severe AD have a great

1. Clínica de Alergia e Imunologia Alergolife - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Medicina Geral - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 02/07/2021, aceito em: 15/07/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):416-21.

sugestivos de COVID-19 durante o tratamento com dupilumabe (um com confirmação por PCR), com boa evolução. Concluindo, os pacientes com DA grave possuem grande impacto na qualidade de vida e, durante a pandemia de COVID-19, muitos apresentaram piora significativa do seu quadro dermatológico. Nesse contexto, o dupilumabe se mostrou uma opção terapêutica eficaz e segura para tratamento destes pacientes.

Descritores: Dermatite atópica, anticorpos monoclonais, imunossupressores, qualidade de vida, COVID-19.

impact on quality of life and, during the COVID-19 pandemic, many had a significant worsening of their dermatological condition. In this context, dupilumab proved to be an effective and safe therapeutic option for the treatment of these patients.

Keywords: Atopic dermatitis, monoclonal antibodies, immunosuppressive agents, quality of life, COVID-19.

Introdução

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por intenso prurido e eczema recorrente¹. Acomete principalmente a infância, mas tem se tornado bastante prevalente em adolescentes e até em adultos². Apesar de ser geralmente não fatal, apresenta uma carga psicossocial importante para os pacientes e seus familiares.

A gravidade da DA pode ser avaliada através de um escore denominado *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD)³. Este índice considera a extensão da doença, a gravidade da lesão e a presença de sintomas subjetivos, como prurido e a perda de sono. O SCORAD é uma medida objetiva que permite a avaliação do paciente ao longo do tempo e comparação entre diferentes estudos¹.

O impacto na qualidade de vida (QV) dos pacientes com DA pode ser aferido através de diversos instrumentos⁴. Um dos mais utilizados é o Questionário de Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI-BRA)⁵. Os riscos para a QV decorrentes da DA têm sido reconhecidos, mas esse impacto ainda é pouco explorado na população adulta⁶⁻⁸.

O tratamento da DA envolve a hidratação cutânea e medicações anti-inflamatórias⁴. Entre os anti-inflamatórios, os mais utilizados são os corticosteroides tópicos e os inibidores de calcineurina⁴. Em casos graves, pode haver necessidade de terapia sistêmica com imunossupressores como ciclosporina, metotrexato e azatioprina⁴. Mais recentemente, alguns imunobiológicos estão em desenvolvimento para controle da DA⁹. O dupilumabe é um anticorpo monoclonal com ação dupla anti-IL-4/IL-13, liberado para tratamento de crianças a partir de 6 anos com DA grave e adolescentes/adultos com DA moderada a grave⁹.

O objetivo deste artigo foi relatar uma série de casos de pacientes adolescentes e adultos com DA grave e sua resposta ao dupilumabe durante a pandemia de COVID-19.

Relato de casos

Caso 1

I.B.P., 28 anos, masculino, com DA desde os 5 anos de idade. Apresentava asma parcialmente controlada em uso de terapia combinada (corticoide inalatório e beta-agonista de longa duração), rinite alérgica, alergia a camarão e à amoxicilina-clavulanato. Referia piora significativa das lesões cutâneas no ano de 2020. Estava em uso regular de bilastina (dose dobrada), corticoide tópico de potência moderada (mometasona), tacrolimus tópico nas pálpebras, hidratante cutâneo, além de uso frequente de antibióticos tópicos, sistêmicos e corticoides sistêmicos. Exames (22/09/2020): IgE total: 4588 KU/L; IgE específica para *Blomia tropicalis* > 100 KU/L; *Dermatophagoides pteronyssinus* > 100 KU/L; *Dermatophagoides farinae* > 100 KU/L; epitélio de cão 1,98 KU/L; epitélio de gato 0,16 KU/L; *Aspergillus fumigatus* 0,36 KU/L; camarão 48 KU/L. Foi aplicado o DLQI-BRA, totalizando 15 pontos de um máximo de 30 pontos, o que indica comprometimento elevado na qualidade de vida da paciente, e calculado o SCORAD inicial de 74 no dia 22/09/2020, o que indica uma dermatite grave. Já havia sido submetido à imunoterapia específica com ácaros em ocasiões anteriores. O paciente recusou-se a iniciar o tratamento com imunossupressor sistêmico por temer os efeitos colaterais dos medicamentos e alguma possível evolução mais grave da COVID-19 durante a pandemia. Considerando a gravidade do quadro da DA e o impacto na QV além da asma

parcialmente controlada, optou-se por iniciar dupilumabe em dezembro de 2020. O paciente retornou em 26/01/21, após 4 aplicações do dupilumabe, com SCORAD de 24,2 e melhora significativa do prurido. Em relação aos efeitos colaterais, relatou apenas eritema facial discreto ocasionalmente e prurido ocular. Mantém o uso de dupilumabe e está atualmente com a asma controlada em uso de terapia combinada. Teve suspeita de quadro de COVID-19 durante o uso de dupilumabe (sintomas sugestivos, além de contato intradomiciliar com PCR positivo), mas não colheu PCR. Teve boa evolução, sem necessidade de internação.

Caso 2

M.M.S.R., 19 anos, feminino, com DA desde os 6 meses de idade. Apresentava rinite, mas não possuía outras comorbidades alérgicas. Referia piora significativa das lesões cutâneas no ano de 2020. Estava em uso regular de bilastina (dose dobrada), corticoide tópico de potência moderada (mometasona), tacrolimus tópico nas pálpebras, hidratante cutâneo, além de uso frequente de antibióticos tópicos, sistêmicos e corticoides sistêmicos. Exames (11/08/2020): IgE total 5000 KU/L; IgE específica *Dermatophagoides pteronyssinus* > 100 KU/L; *Dermatophagoides farinae* > 100 KU/L. Foi aplicado o DLQI-BRA, totalizando 15 pontos de um máximo de 30 pontos, o que indica comprometimento elevado na qualidade de vida da paciente, e calculado o SCORAD inicial de 62,6 no dia 04/08/2020, o que indica uma dermatite grave. Já havia sido submetida à imunoterapia específica com ácaros em ocasiões anteriores. Recusou o uso de imunossupressor sistêmico devido aos possíveis efeitos colaterais. Optou-se por iniciar dupilumabe em janeiro de 2021 devido à gravidade do quadro e a QV da paciente, mesmo sem o uso de imunossupressores sistêmicos. A paciente retornou em 31/03/21, após 5 aplicações do dupilumabe, com SCORAD de 18,5, com melhora substancial do prurido cutâneo (cerca de 90%). Em junho de 2021, a paciente queixou-se de conjuntivite após a aplicação do dupilumabe, sendo prescrito colírio com lubrificantes e feito encaminhamento para Oftalmologia. Repetido o DLQI-BRA em agosto de 2021, totalizando 2 pontos.

Caso 3

M.S.S.A.A., 19 anos, feminino, com DA desde os 6 anos de idade, sem outras comorbidades alérgicas (asma, rinite ou alergia alimentar). Referia piora

significativa das lesões cutâneas no ano de 2020. Estava em uso regular de bilastina (dose dobrada), corticoide tópico de potência moderada (mometasona), hidratante cutâneo, além de uso frequente de antibióticos tópicos, sistêmicos e corticoides sistêmicos. Exames (12/11/2020): IgE total: 897 KU/L; IgE específica *Dermatophagoides pteronyssinus* 56,8 KU/L; *Dermatophagoides farinae* 54,8 KU/L; *Blomia tropicalis* 10,5 KU/L; formiga 4,7 KU/L; epitélio de cão; gato e fungos negativos. Foi aplicado o DLQI-BRA, totalizando 29 pontos de um máximo de 30 pontos, o que indica comprometimento muito grave na qualidade de vida da paciente, e calculado o SCORAD inicial de 83,5, o que indicava uma dermatite grave no dia 06/01/2021. Já havia sido submetida à imunoterapia específica com ácaros no ano de 2020, com piora das lesões, sendo suspensa após duas séries. Recusou o uso de imunossupressor sistêmico devido aos possíveis efeitos colaterais e medo de evoluir para um quadro de COVID-19 grave. Optou-se por iniciar dupilumabe devido à gravidade do quadro e o impacto na qualidade de vida da paciente, mesmo sem o uso de imunossupressores sistêmicos. A paciente retornou em 24/03/21, após quatro aplicações do dupilumabe, com SCORAD de 21. Apresentava muitas lesões hipertróficas residuais principalmente em membros inferiores, e estava buscando tratamento com a Dermatologia.

Caso 4

M.E.T.N.O., 16 anos, com DA desde os 2 meses de idade. Apresentava asma e rinite alérgica. Referia piora significativa das lesões cutâneas no ano de 2020. Estava em uso regular de fototerapia (sem resposta). Além disso, já utilizava bilastina (dose dobrada), corticoide tópico de potência moderada (mometasona) e hidratante cutâneo. Fazia uso frequente de antibióticos tópicos e sistêmicos e corticoides sistêmicos. Exames (17/12/2020): IgE total: 875 KU/L; (14/06/2018) IgE total 279 KU/L; IgE específica *Dermatophagoides pteronyssinus* 15,2 KU/L; *Dermatophagoides farinae* 7,31 KU/L; *Blomia tropicalis* 32,1 KU/L; formiga 1,13 KU/L; epitélio de cão e gato negativos. Foi aplicado o DLQI-BRA, totalizando 29 pontos de um máximo de 30 pontos, o que indicava comprometimento muito elevado na qualidade de vida da paciente, e calculado o SCORAD inicial de 76,3, o que indicava uma dermatite grave no dia 02/03/2021. Já havia sido submetida à imunoterapia específica com ácaros no ano de 2018, com piora das lesões, sendo suspensa. Recusou o uso de imunossupressor sistêmico

devido aos possíveis efeitos colaterais. Optou-se por iniciar dupilumabe devido à gravidade do quadro e o impacto na QV da paciente, mesmo sem o uso de imunossupressores sistêmicos. Iniciado dupilumabe em maio de 2021 com queda do SCORAD para 24,9 em agosto de 2021, como evidenciado nas Figuras 1, 2 e 3. Repetido o DLQI-BRA em agosto de 2021, totalizando 3 pontos. Teve quadro de COVID-19 leve em julho de 2021, confirmado por PCR, sem necessidade de ida à emergência ou internação. Refere que durante o quadro apresentou apenas odinofagia. Adiou a aplicação do dupilumabe devido ao quadro de COVID-19.

Discussão

Em todos os casos relatados houve piora significativa da DA durante o ano de 2020, coincidindo com o período da pandemia de COVID-19, ressaltando a importância do fator emocional como agravante dos casos de DA¹. Por outro lado, após o início do dupilumabe houve melhora substancial da QV dos pacientes, como evidenciado pelo DLQI-BRA⁴. Desse modo, percebe-se que a utilização de diferentes instrumentos pode ser útil para uma melhor aferição do impacto da DA na vida dos pacientes.

Outro aspecto importante é o longo tempo de evolução da doença, com quadro grave, todos com SCORAD acima de 50. O SCORAD é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliação da gravidade da

DA, pois considera a extensão da doença, a intensidade das lesões e a presença de sintomas subjetivos^{1,3}. Todos os pacientes tiveram melhora importante do SCORAD após o início do dupilumabe, tanto de critérios subjetivos, como prurido, como da intensidade e extensão das lesões. Outras ferramentas podem ser usadas para aferição da gravidade da DA, como o EASI e o IGA¹. Optamos por utilizar o SCORAD por ser o mais simples, com aferição através de aplicativo.



Figura 1
Caso 4: ombro esquerdo (antes do início do dupilumabe)



Figura 2
Caso 4: região poplíteia (antes do início do dupilumabe)



Figura 3
Caso 4: ombro esquerdo (depois do início do dupilumabe)

O uso frequente dos corticosteroides sistêmicos para controle das exacerbações da DA foi observado em todos os casos relatados, e é uma prática muito comum no nosso meio. Por outro lado, deve ser observado que aumenta o risco de infecções, além de efeitos colaterais graves, muitas vezes irreversíveis. Já foi demonstrado em metanálise (10 estudos, $n = 6.548$ pacientes) que o uso de corticosteroides em pacientes com pneumonia por Influenza esteve associado a maior mortalidade, maior tempo de estadia em unidade de terapia intensiva, e maior taxa de infecção secundária¹⁰. Assim, especialmente em tempos de pandemia de COVID-19, o uso de corticosteroide oral deve ser evitado, sempre fazendo-se redução gradual e lenta caso o paciente esteja com o uso prolongado, tomando-se cuidado para o risco de insuficiência adrenal na retirada abrupta.

Por último, merece destaque a discussão sobre o escalonamento das etapas de tratamento. A terapia tópica geralmente é suficiente para controle de pacientes com DA leve a moderada. Entretanto, nos casos moderados a graves, principalmente quando há doença refratária, pode haver necessidade de introdução de terapia com imunossupressores sistêmicos. A ciclosporina, a azatioprina, o metotrexato, e o micofenolato mofetil já demonstraram resultados positivos no tratamento de pacientes com DA grave. Por outro lado, são medicamentos que não podem ser utilizados por muito tempo, devido aos seus potenciais efeitos tóxicos. Além disso, muitos desses fármacos não são licenciados para uso na DA no Brasil e não são distribuídos de forma gratuita pela rede de saúde. O metotrexato e a ciclosporina estão entre os medicamentos mais utilizados, mas ambos são associados com aumento no risco de infecções. O registro BIOBADADERM (*Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Disease*) que incluiu 2.153 pacientes com psoríase mostrou uma taxa mais alta de infecção para ciclosporina *versus* metotrexato de 58%¹¹. Numa comparação de metotrexato ($n = 50$) *versus* ciclosporina ($n = 47$) em adultos com DA moderada a grave, as taxas de infecções foram 32% e 24%, respectivamente¹². Outra consideração é o potencial impacto desses imunossupressores na susceptibilidade/gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. Os pacientes da nossa série se recusaram a usar os imunossupressores por temer os efeitos colaterais. São efeitos que podem ser controlados e monitorados através de exames periódicos. Antes de se iniciar o uso deste tipo de medicação, necessitamos do consentimento dos pacientes. Os

benefícios *versus* riscos devem ser explicados, para que possamos tomar uma decisão compartilhada.

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal que inibe o IL-4 e o IL-13, por ligação às subunidades IL-4 α e IL-13 α -1 do receptor, inibindo a via de sinalização JAK-STAT¹³. Dessa forma, há uma redução da produção de citocinas de padrão Th2, IgE e melhora na função da barreira cutânea¹³. Foi o primeiro biológico aprovado para uso na DA, com eficácia comprovada em pacientes com DA moderada a grave, assim como observado nos nossos pacientes. Uma análise de sete ensaios clínicos randomizados mostrou que pacientes adultos com DA tratados com dupilumabe apresentaram menor risco de infecções graves, infecções cutâneas e infecções herpéticas (eczema herpeticum ou herpes zoster) comparados ao placebo¹⁴. Além disso, através do tratamento concomitante da asma, na teoria, haveria melhor evolução durante uma infecção na pandemia de COVID-19.

Os efeitos colaterais observados na nossa casuística foram conjuntivite e eritema facial. Esses efeitos são semelhantes aos descritos na literatura, e geralmente não impedem a continuidade do uso da medicação. A razão pela qual o dupilumabe causa conjuntivite ainda não é completamente conhecida¹³. De qualquer forma, permanece como uma opção terapêutica muito mais segura quando comparada aos imunossupressores sistêmicos, que podem levar à pancitopenia, hepatotoxicidade ou insuficiência renal¹³. É importante considerar que durante o tratamento com dupilumabe, há contraindicação para aplicação de vacinas com componentes vivos, mas pode-se aplicar vacinas de componentes inativados como as do SARS-CoV-2.

Existem poucos estudos sobre a evolução da COVID-19 em pacientes em uso de dupilumabe. Na nossa casuística, um paciente teve suspeita de infecção não confirmada e evoluiu bem, sem necessidade de internação. Outra paciente teve infecção confirmada também com boa evolução. Uma publicação recente mostrou uma de série de 71 pacientes adultos com DA na Lombardia em uso de dupilumabe e apenas dois tiveram infecção confirmada por COVID-19 (um destes pacientes tinha comorbidades e precisou ser hospitalizado, mas não ficou com sequelas)¹⁵. Em Milão, entre 245 pacientes em uso de dupilumabe, apenas dois desenvolveram COVID-19 (sem complicações)¹⁶. Num estudo retrospectivo em Toronto, de 162 pacientes em uso de dupilumabe, apenas um teve que descontinuar o tratamento devido

a preocupações do paciente, mas não por causa de infecção¹⁷.

Concluindo, os pacientes com DA grave têm grande impacto na QV e, durante a pandemia de COVID-19, muitos apresentaram piora significativa do seu quadro dermatológico. Nesse contexto, o dupilumabe se mostrou uma opção terapêutica eficaz e segura para tratamento destes pacientes. Novos estudos são necessários para avaliação de segurança e eficácia de imunossupressores em comparação a imunobiológicos, como o dupilumabe, durante a pandemia de COVID-19.

Referências

1. 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 Alerg Imunol*. 2017;1(2):131-56.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109-22.
3. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195(1):10-9.
4. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica – Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):157-82.
5. Ludwig MW, Oliveira Mda S, Muller MC, Moraes JF. Quality of life and site of the lesion in dermatological patients. *An Bras Dermatol*. 2009;84(2):143-50.
6. Alvarenga TM, Caldeira AP. Quality of life in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):415-20.
7. Amaral CSF, March MFBP, Sant'Anna CC. Quality of life in children and teenagers with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):717-23.
8. Campos ALB, Araújo FM, Santos MAL, Santos AAS, Pires CAA. Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida de pacientes pediátricos e seus responsáveis. *Revista Paulista de Pediatria [online]*. 2017;35(1):5-10.
9. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):850-78.
10. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99.
11. Davila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa JM, Vanaclocha F, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017;137(2):313-21.
12. Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):562-9 e3.
13. Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 May;11(5):467-74.
14. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaci D, de Bruin-Weller M, et al. Infections in Dupilumab Clinical Trials in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Pooled Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):443-56.
15. Rossi M, Rovati C, Arisi M, Soglia S, Calzavara-Pinton P. Management of adult patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab during COVID -19 pandemic: a single-center real-life experience. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13765.
16. Ferrucci S, Romagnuolo M, Angileri L, Berti E, Tavecchio S. Safety of dupilumab in severe atopic dermatitis and infection of Covid-19: two case reports. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 e303-e304.
17. Georgakopoulos JR, Yeung J. Patient-driven discontinuation of dupilumab during the COVID-19 pandemic in two academic hospital clinics at the University of Toronto. *J Cutan Med Surg*. 2020;24:422-3.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Mara Morelo Rocha Felix
E-mail: maramorelo@gmail.com