

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Dupilumabe para adultos com dermatite atópica

NATS-UNIFESP-D

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp - Diadema

Setembro
2023

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Dupilumabe para adultos com dermatite atópica.

Local e data: São Paulo, 21 de setembro de 2023.

Nome do NATS elaborador do PTC: Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Unifesp – Diadema (NUD).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS-UNIFESP-D declaram não possuir qualquer conflito de interesse para elaboração deste Parecer Técnico-Científico.

CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
1. RESUMO EXECUTIVO	8
2. OBJETIVO.....	11
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO.....	11
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	11
3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde	13
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	15
4.2 Tecnologias comparadoras.....	16
4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	17
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	18
5. MÉTODOS.....	18
5.1 Pergunta estruturada	18
5.2. Critérios de elegibilidade.....	19
5.4 Busca por estudos.....	21
5.5 Seleção dos estudos	22
5.6 Extração de dados.....	22
5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	23
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados	23
5.9 Avaliação da certeza da evidência.....	23
6. RESULTADOS.....	23
6.1 Resultados da busca	24
6.2 Características dos estudos incluídos.....	24
6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	27
6.4 Resultados dos estudos incluídos.....	28
6.5 Avaliação da certeza da evidência.....	28
7. DISCUSSÃO	31
8. CONCLUSÕES	32
9. REFERÊNCIAS	33

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIÇÕES, ACRÔNIMOS E SIGLAS

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AMSTAR-2: A Measurement Tool to Assess systematic Reviews

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

BPS: Banco de Preços em Saúde

BSA: *body surface area* (área de superfície corporal)

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency

CDLQI: Child Dermatology Life Quality Index

Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

COMET: Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials

DLQI: Dermatology Life Quality Index

DM: diferença de média

DP: desvio padrão

EASI: Eczema Area and Severity Index

EASI-75: redução de 75% da pontuação no EASI

ECR: Ensaio clínico randomizado

EMA: European Medicine Agency

EP: erro padrão

FDA: Food and Drug Administration

GRADE: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HOME 1: Harmonizing Outcome Measures for Eczema

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

IGA: Investigator's Global Assessment

IL-4: interleucina-4

IL-13: interleucina-13

LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MMQ: média de mínimos quadrados

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NIHR: National Institute for Health Research

NRS: *numerical ratings scale* (escala de avaliação numérica)

OR: *odds ratio* (razão de chances)

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PICOS: acrônimo para população, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos), *study design* (tipo de estudo)

POEM: Patient-Oriented Eczema Measure

PP-NRS: Peak Pruritus Numeric Rating Scale

PTC: Parecer Técnico-Científico

RoB: *risk of bias* (risco de viés)

RR: risco relativo

SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

SUS: Sistema Único de Saúde

UV: Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Critérios clínicos e exames complementares para orientar o planejamento do cuidado da dermatite atópica.....	133
Figura 2. Esquema resumindo as possíveis intervenções para prevenção e tratamento de fatores desencadeantes de lesões da dermatite atópica e/ou condições associadas.	144
Figura 3. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.....	244

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia	155
Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores	18
Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.....	19
Quadro 4. Ferramentas utilizadas para mensuração dos desfechos em dermatite atópica	200
Quadro 5. Características da revisão sistemática e dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática e que são de interesse para este PTC.....	26
Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.	27
Quadro 7. Resultados, por desfecho, da revisão sistemática avaliando a subpopulação de adultos com dermatite atópica.	28
Quadro 8. Avaliação da certeza das evidências	29

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	41
ANEXO II	42
ANEXO III	45

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: o dupilumabe é eficaz e seguro para o tratamento de adultos com dermatite atópica moderada a grave?

Contextualização sobre a condição: dermatite atópica é uma condição crônica e inflamatória da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, durante a infância e que pode se apresentar como uma doença episódica e de remissão, com crises que podem ocorrer de 2 a 3 meses. Estima-se que a prevalência da dermatite atópica no Brasil para crianças e adolescentes seja de 7,3% e 5,3%, respectivamente. Apesar do sintoma mais frequente ser o prurido associado a lesões eritematosas e escamosas, os sintomas da dermatite atópica variam de acordo com a idade do paciente e a gravidade da doença.

Caracterização da tecnologia: o dupilumabe (Dupixent®) é um anticorpo monoclonal injetável que bloqueia receptores compartilhados pela interleucina-13 (IL-13) e interleucina-4 (IL-4). É classificado como medicamento modificador de doença e atua diminuindo a resposta inflamatória e o comprometimento da barreira cutânea. No Brasil, o dupilumabe possui registro para indicação do tratamento de pessoas maiores de 6 meses de idade com dermatite atópica moderada a grave que não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos.

Comparadores: no contexto de elaboração deste PTC, foram considerados como comparadores alternativas farmacológicas incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou disponíveis na Saúde Suplementar para o tratamento de adultos com dermatite atópica moderada a grave.

Avaliações prévias da tecnologia: até o momento da condução deste PTC, não há Relatório de Recomendação publicado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) sobre o dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave. Ainda, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado para o cuidado da dermatite atópica no âmbito do SUS, entretanto uma versão preliminar do documento já foi aprovada em Reunião Ordinária da Conitec realizada em maio de 2023 incluindo ciclosporina e corticoides entre as opções terapêuticas. Na Saúde Suplementar, o dupilumabe está disponível para o tratamento de adultos com dermatite atópica grave com indicação de tratamento sistêmico e que apresentem falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina.

Delineamento dos estudos elegíveis: foram incluídas revisões sistemáticas da literatura que contemplassem a pergunta de pesquisa e atendessem aos critérios de elegibilidade. Na ausência

de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS, seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários, nesta sequência: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

Processo de busca e análise de evidências científicas: foi realizada uma busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE, Embase, Cochrane Library, LILACS e Epistemonikos no dia 11 de julho de 2023, utilizando filtros para revisões sistemáticas. Foram incluídas revisões sistemáticas de ECR sobre eficácia e segurança do dupilumabe para o tratamento de adultos com dermatite atópica, em comparação com placebo ou alternativas farmacológicas disponíveis no SUS e na Saúde Suplementar. A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando os instrumentos AMSTAR-2 e Cochrane RoB e a avaliação da certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: foi incluída uma revisão sistemática com metanálise em rede, publicada em 2022, que incluiu 60 ECR envolvendo 16.579 participantes com o objetivo de avaliar terapias imunomoduladoras sistêmicas para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave. No total, 13 ECR incluídos na revisão avaliaram dupilumabe *versus* placebo para a população adulta, e os seguintes resultados foram observados:

- Extensão e gravidade da doença (escala EASI): maior redução da pontuação na escala EASI com o dupilumabe (diferença de médias [DM] -10,8%; intervalo de confiança [IC] 95% -12,3 a -9,5; n = 2216; evidência de alta certeza);
- Intensidade do prurido (escala PP-NRS - *Peak Pruritus Numeric Rating Scale*): maior redução da pontuação na escala PP-NRS com o dupilumabe (PP-NRS -2,0; IC95% -2,3 a -1,8; n = 1843; evidência de alta);
- Controle de sintomas (ferramenta POEM – avaliação do sono): maior redução da pontuação na escala POEM com o dupilumabe (DM -7,3; IC95% -8 a -6,6; n = 2215; evidência de alta certeza);
- Qualidade de vida: (escore DLQI): maior redução da pontuação na escala DLQI com o dupilumabe (DM- 4,9; IC95% -5,5 a -4,3; n = 2215; evidência de alta certeza);
- Eventos adversos graves: o dupilumabe provavelmente reduz a incidência de eventos adversos graves (*odds ratio* [OR] 0,5; IC95% 0,3 a 0,8; n = 1799; evidência de certeza moderada).
- Quaisquer eventos adversos: resultados para este desfecho não foram relatados.

Conclusão: Em adultos com dermatite atópica moderada a grave, o dupilumabe reduz a extensão e gravidade da doença e a intensidade do prurido e melhora o controle de sintomas e a qualidade de vida (alta certeza da evidência), e provavelmente reduz a chance de eventos adversos graves (evidência de certeza moderada). Para determinar o real valor do dupilumabe na terapia para dermatite atópica é necessário também avaliar o medicamento em relação às outras intervenções disponibilizadas no SUS e na saúde suplementar.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do dupilumabe para adultos com dermatite atópica. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do dupilumabe quando comparado a ciclosporina, dexametasona creme, hidrocortisona creme ou placebo.

Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança do dupilumabe especificamente para dermatite atópica em adultos, devendo considerar-se que a avaliação do dupilumabe para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICOS) deste parecer.

3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A dermatite atópica, também conhecida como eczema ou eczema atópico, é uma condição crônica e inflamatória da pele que se desenvolve, na maioria dos casos, durante a infância³. Pode ser caracterizada como dermatite atópica intrínseca, quando não associada à imunoglobulina E (IgE), e extrínseca, quando associada à IgE – seja devido ao nível elevado da imunoglobulina ou à sensibilização mediada por IgE⁴. Apresenta-se tipicamente como uma doença episódica e de remissão, com crises que podem ocorrer por 2 a 3 meses³.

Diferenças na definição da dermatite atópica tornam heterogêneos os resultados de estudos de incidência e prevalência da doença. Uma revisão sistemática que incluiu estudos epidemiológicos sobre dermatite atópica na Europa, na Ásia, na América do Norte, na América do Sul, na África e na Austrália, estimou que a prevalência pontual de sintomas de dermatite atópica em crianças e adultos variou entre 1,7% a 32,8% e 1,2% a 9,7%, respectivamente⁵. Especificamente no Brasil, em um estudo sobre a carga da dermatite, foi relatada taxa de prevalência de 2.664,44 por 100.000 pessoas (Intervalo de Incerteza 95%: 2.563,06 – 2.778,40)

⁶.

Sobre a população pediátrica, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) estimou prevalência global de dermatite atópica em 12 meses que variou entre 9,8% e 20,1%, em países da América do Norte, América Latina, Europa, Oriente Médio e Eurásia, Turquia,

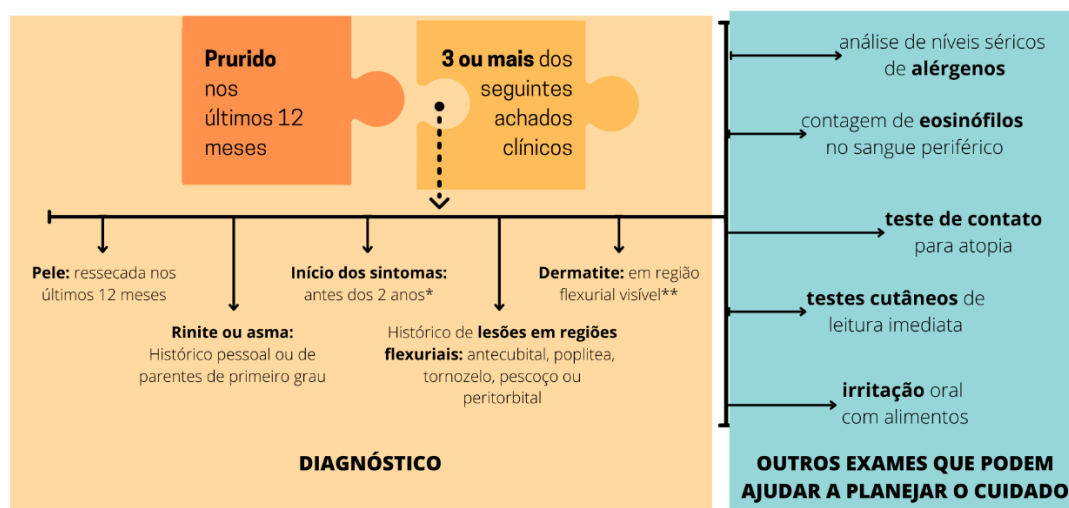
Emirados Árabes Unidos e Ásia Oriental, sendo que a maior prevalência foi observada no Brasil (20,1%). Embora a prevalência da doença tenha sido geralmente semelhante entre as faixas etárias de cada país, diferenças incrementais na prevalência das faixas etárias mais baixas (6 meses a menos de 6 anos) para as mais altas (6 anos a menos de 12 anos e 12 a menos de 18 anos) foram observadas no Brasil⁷.

A fisiopatologia da dermatite atópica é multifatorial e pode envolver predisposição genética, disfunção da barreira epidérmica, desregulação imunobiológica e anormalidade dos microbiomas da pele e do sistema neuroimune^{8,9}. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da dermatite atópica são o histórico familiar e mutações no gene da filagrina, localizado no cromossomo 1q21.3⁸. Essa mutação compromete a barreira epidérmica, que fica mais suscetível a agentes externos. Nesse contexto, fatores ambientais como temperaturas médias mais baixas, maior aquecimento interno, menor umidade relativa e menor índice de UV podem aumentar a prevalência da dermatite atópica^{8,9}.

Em relação à sintomatologia, o fenótipo clínico da dermatite atópica costuma variar de acordo com a idade da pessoa e o grau de severidade da doença. O sintoma mais comum é o prurido que está normalmente associado a lesões eritematosas e escamosas que podem se manifestar de forma aguda, como vesículas exsudativas ou pápulas eritematosas, subagudas ou crônicas, como placas liquenificadas, escoriadas e levemente pigmentadas^{4,9}.

De forma geral, o diagnóstico da dermatite atópica é realizado por meio do quadro clínico apresentado e avaliação de características históricas, morfológicas e da distribuição de lesões de pele^{4,10}. A coexistência de outras doenças de pele com sintomas semelhantes aos da dermatite atópica, como psoríase, dermatite seborreica e a dermatite de contato, pode dificultar o correto diagnóstico da doença¹¹. A avaliação diagnóstica deve considerar o tempo de início e gravidade da doença, resposta a tratamentos anteriores, possíveis fatores desencadeantes, histórico familiar e histórico alimentar³. Um dos critérios diagnósticos mais utilizados para avaliação da dermatite atópica é o de Hanifin-Rajka que, apesar de abrangente, é muito extenso, o que dificulta sua utilização na prática clínica. Podem ainda ser utilizados testes cutâneos pra identificar fatores desencadeantes e potencialmente alergênicos^{4,10}. A combinação do diagnóstico clínico com exames laboratoriais para orientar o cuidado da pessoa com dermatite atópica é descrita na **Figura 1**.

Figura 1. Critérios clínicos e exames complementares para orientar o planejamento do cuidado da dermatite atópica.



*Também considerado antes dos 4 anos
 **Em menores de 4 anos, considerar região malar, fronte e superfície extensora de membros

Fonte: Adaptado de Adriana et al 2017¹²

3.2. Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

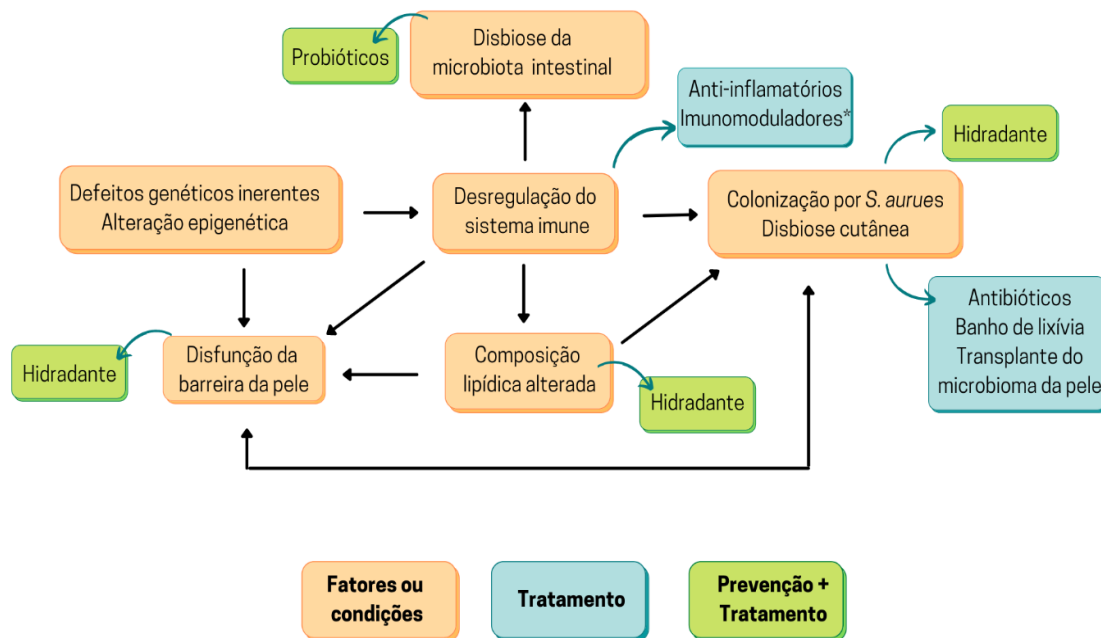
Atualmente, não há cura para a dermatite atópica. Os objetivos do tratamento são redução e alívio de sintomas, prevenção de exacerbações e otimização da prevenção a riscos terapêuticos^{4,8,9}. As estratégias terapêuticas para a prevenção e o tratamento dos sintomas da dermatite atópica podem incluir o uso de produtos hidratantes (com misturas de lipídios fisiológicos e contendo ceramida) para combater a alteração da composição lipídica da derme e problemas associados a barreira e, dessa forma, diminuir a entrada de microrganismos^{3,4,9,13}.

Entre as medidas não farmacológicas para o controle da dermatite atópica estão o apoio psicossocial, assim como prática de banho e limpeza, com o intuito da remoção de escamas, crostas, alérgenos e irritantes, e de diminuir a desidratação epidérmica associada ao banho^{4,9}.

As alternativas farmacológicas variam entre tratamentos tópicos e sistêmicos. Os medicamentos tópicos englobam corticoides tópicos, considerados a base do tratamento da dermatite atópica, e inibidores tópicos da calcineurina, como tacrolimus e pimecrolimus, geralmente utilizados como agentes de segunda linha para pessoas com resposta inadequada aos corticoides tópicos. As opções orais variam entre anti-histamínicos e medicamentos imunossupressores – incluindo inibidores de leucotrienos, ciclosporina, azatioprina, micofenolato e metotrexato. Ainda,

fármacos anti-inflamatórios e biológicos podem também ser utilizados para desregulação imunológica¹⁴. A **Figura 2** resume as principais opções para o cuidado considerando fatores desencadeantes de lesões da dermatite atópica e/ou condições associadas^{15,16}.

Figura 2. Esquema resumindo as possíveis intervenções para prevenção e tratamento de fatores desencadeantes de lesões da dermatite atópica e/ou condições associadas.



*Imunomoduladores: ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato de mofetila.

Fonte: Traduzido de Kim J, Kim BE, Leung DYM 2019 ¹⁶

No Sistema Único de Saúde (SUS), não há, no momento, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado que preconize o tratamento a ser adotado para o controle da dermatite atópica. O documento, entretanto, já foi elaborado e aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, que ocorreu em 31 de maio de 2023¹⁷. Nesse documento, o tratamento farmacológico indicado para dermatite atópica inclui as seguintes opções terapêuticas: ciclosporina oral (cápsulas de 25mg, 5mg e 100 mg; solução oral de 100mg/mL); dexametasona creme (1mg/g); e acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%)¹⁸. Não há opções terapêuticas para pessoas com dermatite atópica moderada a grave que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina.

Na saúde suplementar, o dupilumabe está disponível para o tratamento de pessoas com dermatite atópica grave. Pela diretriz de utilização do rol de procedimentos, o medicamento deve ser reembolsado para adultos com dermatite atópica grave e que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina. É importante ressaltar que na saúde suplementar, não são cobertos tratamentos tópicos ou outros tratamentos sistêmicos, incluindo a ciclosporina, citada na diretriz e crianças ou adolescentes não estão contemplados¹⁹.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia

Item		Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Tecnologia	Dupilumabe
3	Nome comercial	Dupixent®
4	Fabricantes	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
5	Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.
6	Data e validade do registro	Dezembro de 2027
6	Apresentação	- Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 2mL contendo 300mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas. - Seringa preenchida com sistema de segurança de uso único com 1,14mL contendo 200mg de dupilumabe: embalagem com 2 seringas.
7	Indicação aprovada na Anvisa	- Dermatite atópica moderada a grave. - Asma grave com inflamação do tipo 2. - Asma grave dependente de corticoides orais.
8	Indicação avaliada no PTC	Adultos com dermatite atópica moderada a grave, conforme indicado em bula.
9	Posologia e forma de administração	O dupilumabe é administrado por meio de injeção subcutânea. Para adultos, a dose inicial é de 600mg, dividida em duas injeções de 300mg, seguida de doses de 300mg administradas uma vez a cada duas semanas (14 dias).
11	Contraindicações	Contraindicado para pessoas com hipersensibilidade conhecida ao dupilumabe ou a qualquer excipiente.
12	Precauções	Não utilizar para o tratamento de sintomas agudos, exacerbações, broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático. Os efeitos em gestantes não estão bem estabelecidos, por isso, é preferível evitar o uso de dupilumabe durante a gravidez.
13	Riscos associados	O dupilumabe pode causar efeitos colaterais.

14	Eventos adversos	Eventos adversos comuns incluem reações no local da injeção (eritema, edema, prurido, dor e inchaço), eosinofilia, conjuntivite alérgica, artralgia e herpes oral. Entre eventos adversos incomuns ou raros estão angioedema, erupção facial (<i>rash</i>), prurido no olho, blefarite, ceratite, olho seco, reações anafiláticas, doença do soro ou semelhantes à doença do soro.
15	Patente*	Requerente: Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Data do pedido: 12/01/2018 Número do pedido: 300922

*Fonte: PATENTSCOPE

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário do dupilumabe no Brasil em 2017. O medicamento, no país, é direcionado para pessoas com idade a partir de 12 anos que apresentam dermatite atópica moderada a grave quando a doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. Para crianças entre 6 meses e 11 anos de idade, é indicado para dermatite atópica grave cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando estes tratamentos não são aconselhados. Além da dermatite, o dupilumabe é, também, indicado para pessoas com asma, rinossinusite crônica com pólipos nasal, prurido nodular e esofagite eosinofílica²⁰.

Em outros países, a European Medicines Agency (EMA) concedeu, em 2017, registro do dupilumabe para pessoas com idade superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave elegíveis à terapia sistêmica, ou crianças entre 6 e 11 anos de idade com dermatite grave elegíveis à terapia sistêmica²¹. O registro na Food and Drug Administration (FDA) foi obtido no mesmo ano com indicação para adultos e crianças acima de 6 anos com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não foi adequadamente controlada com terapia tópica ou devido à impossibilidade de utilizá-la²².

4.2 Tecnologias comparadoras

No SUS, o PCDT direcionado para o tratamento da dermatite atópica foi aprovado pela Conitec em 31 de maio de 2023¹⁷. Ele, no entanto, ainda não foi publicado pela comissão. Nesse documento, o tratamento farmacológico indicado para dermatite atópica inclui as seguintes opções terapêuticas: ciclosporina oral (cápsulas de 25mg, 50mg e 100mg; solução oral de 100mg/mL), dexametasona creme (1mg/g) e acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%)¹⁸.

A ciclosporina é uma opção terapêutica sistêmica para o tratamento da dermatite atópica refratária ao tratamento tópico convencional ou como primeira linha de tratamento para pessoas com dermatite moderada a grave^{4,23,24}. A dose e duração do tratamento deve considerar o grau de severidade da dermatite e outras morbidades²³ e, com o intuito de minimizar potenciais eventos adversos, a menor dose para controle efetivo da doença é recomendada⁴. Os eventos adversos relacionados ao uso de ciclosporina, como nefrotoxicidade e hipertensão, impedem a utilização prolongada deste medicamento^{23,24}.

Corticoides tópicos, como hidrocortisona e dexametasona na apresentação creme, são utilizados como primeira linha de tratamento da dermatite atópica leve. Podem também ser considerados como medicamento de resgate em casos graves¹⁴. A escolha do corticoide deve considerar a pessoa, a extensão da doença e o grau de inflamação^{3,25}.

Na saúde suplementar, apenas o dupilumabe está disponível para o tratamento de pessoas com dermatite atópica, o qual é direcionado para adultos que apresentem dermatite atópica grave e que apresentam falha, intolerância ou contraindicação à ciclosporina¹⁹. Não há outras tecnologias cobertas pela saúde suplementar para crianças, adolescentes ou adultos com dermatite atópica moderada.

4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal injetável que bloqueia receptores compartilhados pela interleucina-13 (IL-13) e interleucina-4 (IL-4)^{4,9,14}, diminuindo a resposta inflamatória e o comprometimento da barreira cutânea⁹. Diferente dos demais medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da dermatite atópica, o dupilumabe é recomendado como medicamento modificador da doença em pessoas com dermatite atópica moderada a grave refratários ao tratamento tópico ou quando o tratamento sistêmico não é aconselhável²⁴. É recomendável que, antes de iniciar a terapia sistêmica, seja realizada uma avaliação para diversos fatores, como comorbidades, alergia de contato, prevenção de gatilhos e impacto na qualidade de vida¹⁴. Seu uso deve ser combinado com emolientes e pode-se ainda considerar a utilização em associação com anti-inflamatórios tópicos²⁴. Em contrapartida, o uso do dupilumabe pode causar eventos adversos como reações alérgicas graves, incluindo reação anafilática, eritema, conjuntivite alérgica, artralgia e herpes oral²⁰.

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

Os custos para a tecnologia avaliada e os comparadores utilizados neste PTC foram levantados e apresentados no **Quadro 2** (preços unitário, da apresentação, do tratamento semanal e do tratamento anual). Estas informações foram coletadas a partir do Banco de Preços em Saúde referentes aos preços praticados em 2022²⁶.

Quadro 2. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores

Medicamento	Unidade de fornecimento	Preço unitário (R\$) ^a	Preço da apresentação (R\$)	Custo do tratamento semanal (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Adultos e adolescentes (peso corporal 15 até menos de 30Kg ou 60Kg ou mais)^b					
Dupilumabe (150mg/mL)	Seringa de 2mL	R\$ 3.885,12	R\$ 7.770,24 (2 srg)	Dose inicial: R\$ 7.770,24 A cada 2 semanas: R\$ 3.885,12	R\$ 104.898,24

a. média ponderada de preços praticados em 2022 obtidos pelo Banco de Preços em Saúde ²⁶; b. dose inicial de 600mg (duas injeções de 300mg), seguida de 300mg administrada uma vez a cada duas semanas (a cada 14 dias).

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta estruturada

O dupilumabe é eficaz e seguro para o tratamento de adultos com dermatite atópica?

Tal pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, *outcomes* (desfechos) e *study design* (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS

P (população)	Adultos (≥18 anos) com dermatite atópica de qualquer gravidade
I (intervenção)	Dupilumabe (Dupixent®) em monoterapia, de acordo com a dose preconizada em bula – 200mg ou 300mg
C (comparador(es))	Placebo ou alternativas farmacológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde ou na saúde suplementar
O (desfechos – outcomes)	Desfechos primários

	(I) Extensão e gravidade da doença (escores EASI - Eczema Area and Severity Index; IGA - Investigator's Global Assessment; SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis; BSA - Body Surface Area). (II) Intensidade do prurido (escala PP-NRS - Peak Pruritus Numeric Rating Scale). (III) Eventos adversos graves. • Desfechos secundários (IV) Controle dos sintomas, incluindo alteração de sono (escore POEM - Patient-Oriented Eczema Measure), ansiedade e depressão (escore HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale). (V) Qualidade de vida (escore DLQI - Dermatology Life Quality Index). (VI) Quaisquer eventos adversos.
S (tipo de estudo)	Revisões sistemáticas

5.2. Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de dermatite atópica, em qualquer grau de severidade da doença, tendo ou não recebido alguma forma de tratamento prévio para a doença.
- **Intervenção:** dupilumabe isolado ou em associação com outras intervenções, na dose preconizada em bula da Anvisa. Foram incluídos apenas os estudos que avaliaram o dupilumabe na dose terapêutica aprovada pela Anvisa: adultos ≥ 60 kg: dose inicial de 600mg, seguida de 300mg administrados a cada 2 semanas²⁰.
- **Comparador(es):** apesar de ainda não haver PCDT publicado para o tratamento da dermatite atópica, o documento está em elaboração pela Conitec e a versão final do PCDT foi contemplada na 119ª Reunião Ordinária da Conitec, que ocorreu em 31 de maio de 2023¹⁷. O documento aprovado recomenda as seguintes alternativas farmacológicas para o tratamento da dermatite atópica: ciclosporina oral (cápsulas de 25mg, 50mg e 100mg; solução oral de 100mg/mL), dexametasona creme (1mg/g) e acetato de hidrocortisona creme (10mg/g – 1%)¹⁸. Dessa forma, as três opções terapêuticas foram consideradas como comparadores, bem como placebo ou tratamento de suporte.
- **Tipo de estudo incluído no PTC:** Para inclusão dos estudos, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma ou mais revisões sistemáticas recentes e que contemplassem o PICOS deste PTC, os resultados do PTC seriam embasados em revisões sistemáticas, preferencialmente aquelas de alta qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews – 2 (AMSTAR-2)²⁷, que

incluíssem maior número de estudos primários e que considerassem a dose recomendada em bula para avaliação dos resultados. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS e os critérios de elegibilidade deste PTC, seriam considerados os resultados de ECR.

5.3 Desfechos de interesse

Foi realizada consulta à iniciativa Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials (COMET), em 01 de junho de 2023. Foram identificados dois estudos publicados que avaliaram desfechos para dermatite atópica^{28,29}. Um deles descreve a primeira reunião do Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME 1), que teve como objetivo a criação de um grupo colaborativo para definir desfechos mínimos para avaliação da dermatite atópica²⁸. O outro estudo encontrado é uma revisão sistemática publicada em 2007 que conclui que há muitas escalas para avaliar melhora clínica, mas as escalas SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), EASI (Eczema Area and Severity Index) e POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) seriam as mais adequadas para avaliar eficácia/efetividade na dermatite atópica²⁹. As escalas avaliadas são apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Ferramentas utilizadas para mensuração dos desfechos em dermatite atópica

Escala	Descrição	Tipo ³⁰
EASI	Eczema Area and Severity Index (Índice de Gravidade do Eczema por Área)	Escala utilizada em ensaios clínicos para avaliar a gravidade e extensão da dermatite atópica
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis (Índice de Pontuação da Dermatite Atópica)	Ferramenta usada em pesquisa clínica para padronizar a avaliação da extensão, gravidade e sintomas da dermatite atópica
IGA	Investigator's Global Assessment (Avaliação Global do Investigador)	Escala de 5 pontos que fornece uma avaliação clínica global da dermatite atópica pelo investigador
POEM	Patient -Oriented Eczema Measure (Medida de eczema orientada pelo paciente)	Questionário usado em ensaios clínicos para avaliar os sintomas da doença em crianças e adultos com eczema
Prurido – NRS	Numerical rating score (Escala de avaliação numérica)	Ferramenta utilizada pelo paciente para relato da intensidade da coceira
DLQI	Dermatology Life Quality Index (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia)	Questionário usado para avaliar seis diferentes aspectos que podem afetar a qualidade de vida dos pacientes em dermatologia
CDLQI	Children Dermatology Life Quality Index (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia Infantil)	Questionário autoexplicativo, preenchido pela criança sozinha e/ou com ajuda dos pais ou responsável para medir a qualidade de vida de crianças com doenças de pele
EQ-5D	EuroQol 5-Dimensions	Instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida que tem sido aplicado a uma ampla gama de condições de saúde e tratamentos

HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão)	Questionário relatado pelo paciente e desenvolvido para identificar sintomas de transtornos de ansiedade e depressão em pacientes em internados em instituições médicas não psiquiátricas
------	--	---

Para este PTC foram considerados os seguintes desfechos:

Primários

- Extensão e gravidade da doença (escores EASI - Eczema Area and Severity Index; IGA - Investigator's Global Assessment; SCORAD - Scoring Atopic Dermatitis; BSA - Body Surface Area).
- Intensidade do prurido (escala PP-NRS - Peak Pruritus Numeric Rating Scale).
- Eventos adversos graves.

Secundários

- Controle dos sintomas, incluindo alteração de sono (escore POEM - Patient-Oriented Eczema Measure), ansiedade e depressão (escore HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale).
- Qualidade de vida (escore DLQI - Dermatology Life Quality Index).
- Quaisquer eventos adversos.

5.4 Busca por estudos

Fontes e bases de dados

- Busca eletrônica

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed), EMBASE (via Elsevier), Cochrane Library, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]) e Epistemonikos. As buscas foram realizadas no dia 11 de julho de 2023. A estratégia combinou a população (dermatite atópica), a intervenção (dupilumabe) e filtro para tipo de estudo (revisão sistemática). Não foram aplicados filtros de data, idioma ou tipo de publicação. As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, são apresentadas no **Anexo I**.

5.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas, ambas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação dos títulos e resumos de cada um dos estudos obtidos através das estratégias de busca, utilizando a plataforma Rayyan QCRI³¹. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo dos estudos incluídos na fase anterior de seleção, mantendo-se revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que avaliassem o dupilumabe para adultos dermatite atópica. As divergências foram resolvidas por meio de consenso nas duas etapas de seleção.

Foram considerados como critérios de elegibilidade para inclusão de estudos:

- a) **Tipos de participantes:** adultos diagnosticados com dermatite atópica.
- b) **Tipo de intervenção:** dupilumabe, de acordo com dose preconizada em bula.
- c) **Tipo de comparador:** ciclosporina oral, dexametasona creme, hidrocortisona creme, e placebo ou tratamento de suporte.
- d) **Tipo de estudos:** revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.
- e) **Idioma:** na elegibilidade por texto completo, foram mantidos apenas textos publicados em inglês, português ou espanhol seguindo as recomendações para a realização de revisões rápidas³², com o objetivo de ampliar a elegibilidade.
- f) **Data:** não foi realizada qualquer restrição de data de publicação.

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes. Divergências foram resolvidas por meio de consenso. Foi utilizada uma planilha padronizada no programa Excel® para extração das seguintes informações:

- a) **Participantes:** condição clínica apresentada; grau de severidade da dermatite; idade dos participantes incluídos.
- b) **Grupos:** número de participantes em cada um dos grupos; intervenção, dose da intervenção; comparador utilizado, dose do comparador.
- c) **Desfechos:** medida de efeito sumário e medida de dispersão para cada um dos desfechos.

5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos neste PTC foi realizada por meio da ferramenta validada para avaliação de qualidade metodológica de revisões sistemáticas da literatura, o A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews – 2 (AMSTAR-2)²⁷. Esta etapa foi realizada por dois revisores, de forma independente, e as discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

Foram descritas as características dos estudos incluídos, tais como desenho, braços dos estudos, desfechos avaliados, dose utilizada, participantes (n) e número de ensaios clínicos randomizados para as revisões sistemáticas. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste PTC.

Existindo uma ou mais revisões sistemáticas recentes que contemplassem o PICOS do PTC, os resultados do PTC seriam embasados na revisão mais recente e considerando a qualidade metodológica de acordo com a ferramenta AMSTAR-2²⁷, e que incluísse maior número de estudos em relação às outras revisões sistemáticas. Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS, seriam considerados os resultados dos seguintes desenhos de estudos primários, nesta sequência: ensaios clínicos randomizados (ECR), ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

5.9 Avaliação da certeza da evidência

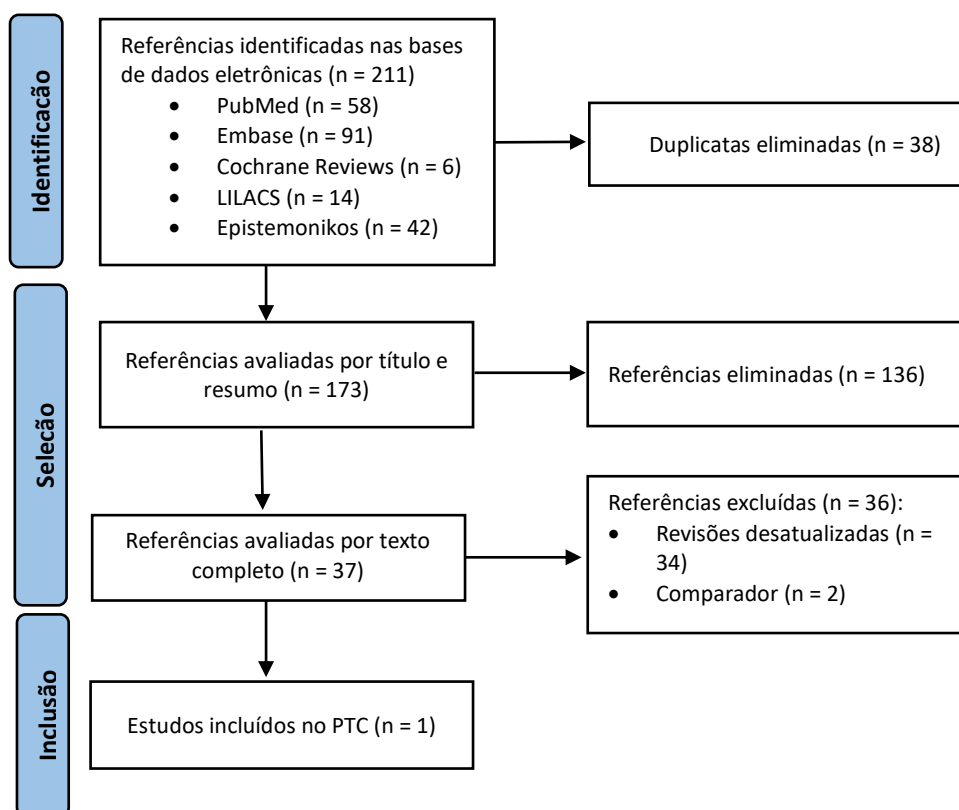
Foi utilizada a abordagem *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)³⁴ para a avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos primários ao final do PTC. A avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (*Summary of Finding Table*), disponível por meio da ferramenta GRADEpro³⁵.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Inicialmente, foram identificadas 211 referências. Após a eliminação de 38 duplicatas e triagem pela leitura de títulos e resumos, 37 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Após análise, 34 foram excluídas por estarem desatualizadas³⁶⁻⁶⁹ e duas por não incluírem o comparador adequado para este PTC⁷⁰⁻⁷¹. A lista de estudos excluídos e as justificativas para exclusão estão detalhadas no **Anexo II**. Ao final, foi incluída uma revisão sistemática com metanálise em rede, publicada por Drucker *et al.* (2022)⁷². O fluxograma do processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 3**.

Figura 3. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.



6.2 Características dos estudos incluídos

A revisão sistemática com metanálise em rede incluída⁷² avaliou a associação de terapias imunomoduladoras sistêmicas para dermatite atópica moderada a grave em relação à mudança nos sinais clínicos, sintomas relatados pelo participante, qualidade de vida relacionada à saúde e gravidade da coceira. Embora a revisão sistemática incluída tenha avaliado ECR para todas as faixas etárias, os autores incluíram apenas aqueles referentes à população de adultos na

metanálise de comparação direta dupilumabe *versus* placebo. Esta revisão foi financiada pelo UK National Institute for Health Research (NIHR). Para todos os desfechos foram considerados tempos de seguimento de curto (8 a 16 semanas) e longo prazo (superior a 16 semanas). A metanálise foi realizada considerando o tratamento de até 16 semanas.

Os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática avaliaram diferentes esquemas posológicos do dupilumabe, com doses variando entre 200mg, 300mg, 400mg e 600mg. Para a análise dos dados, considerou-se o esquema de tratamento com dose inicial de 600mg acrescido de 300mg a cada duas semanas, conforme previsto em bula.

As características da revisão sistemática incluída estão apresentadas no **Quadro 5**.

Quadro 5. Características da revisão sistemática incluída

Autor, ano	Delineamento do estudo	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Fontes de financiamento
Revisão sistemática						
Drucker 2022	Revisão sistemática	Crianças, adolescentes e adultos com dermatite atópica de grau de severidade moderada a grave* *o relato dos resultados foi feito apenas para a população de adultos	Dupilumabe na dose inicial de 600mg, seguida de doses de 300mg a cada 2 semanas	Placebo administrado de forma similar ao dupilumabe	• Extensão e gravidade da doença (EASI) • Melhora de sintomas (POEM) • Melhora no prurido (PP-NRS) • Qualidade de vida (DLQI) • Segurança (eventos adversos graves) Desfechos avaliados na semana 16	UK National Institute for Health Research (NIHR)

DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Score; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure.

6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

A revisão sistemática incluída neste PTC foi analisada a partir do instrumento A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR-2)²⁷, e foi classificada como de qualidade metodológica criticamente baixa (**Quadro 6**).

Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Domínio	Drucker et al., 2022
1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim
2-A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Sim
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?*	Sim
5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim
7-Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?*	Não
8-Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
9-Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	Sim
10-Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim
11-Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?*	Sim
12-Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim
13-Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim
14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	Não
16-Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim
Avaliação Geral	Criticamente Baixa

*Domínios críticos²⁷.

6.4 Resultados dos estudos incluídos

A revisão sistemática⁷² incluiu um total de 13 ensaios clínicos randomizados que avaliaram o dupilumabe para adultos, totalizando 2216 participantes. Os resultados derivados da metanálise em rede para os desfechos avaliados estão apresentados no **Quadro 7**.

Quadro 7. Resultados, por desfecho, da revisão sistemática avaliando a subpopulação de adultos com dermatite atópica.

Drucker, 2022 ⁷² Delineamento do estudo: revisão sistemática População: adultos com dermatite atópica Comparação: dupilumabe (dose inicial 600mg, seguido de 300mg a cada duas semanas) <i>versus</i> placebo Tempo de acompanhamento: 16 semanas	
Desfecho avaliado	Resultado
Extensão e gravidade da doença avaliada pela escala EASI	Maior redução da pontuação na escala com o uso do dupilumabe DM -10,8; IC 95% -12,3 a -9,5; n = 2216
Prurido avaliado pela escala PP-NRS	Maior redução da pontuação na escala com o uso do dupilumabe DM -2,0; IC 95% -2,3 a -1,8; n = 1843
Controle de sintomas avaliado pela escala POEM	Maior redução da pontuação na escala com o uso do dupilumabe DM -7,3; IC 95% -8,0 a -6,6; n = 1799
Qualidade de vida avaliada pela escala DLQI	Maior redução da pontuação na escala com o uso do dupilumabe DM -4,9; IC95% -5,5 a -4,3; n = 2215
Eventos adversos graves	Menor incidência de eventos adversos graves com o uso do dupilumabe OR 0,5; IC95% 0,3 a 0,8; n = 1799

DLQI, Dermatology Life Quality Index; DM, diferença de média; EASI, Eczema Area and Severity Index; IC95%, intervalo de confiança de 95%; IGA, Investigator's Global Assessment; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Score; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; OR, *odds ratio*.

A avaliação do risco de viés dos estudos primários incluídos na revisão sistemática utilizada está apresentada no **ANEXO III**.

6.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada pela revisão sistemática por meio da abordagem GRADE³⁴ e está apresentada no **Quadro 8**.

Quadro 8. Avaliação da certeza das evidências

Dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos

População: adultos com dermatite atópica moderada a grave

Intervenção: dupilumabe

Comparador: placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Interpretação
	Risco com Placebo	Diferença de risco com dupilumabe*				
Extensão e gravidade da doença avaliado com: Eczema Area and Severity Index (EASI) Seguimento: 16 semanas	-	DM 10.8 pontos menor (12.2 menor para 9.5 menor)	-	2216 (1 RS** com 7 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Dupilumabe resulta em redução da extensão e gravidade da dermatite atópica quando comparado ao placebo
Intensidade do prurido avaliado com: Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS) Seguimento: 16 semanas	-	DM 2.0 pontos menor (2.3 menor para 1.8 menor)	-	1843 (1 RS** com 6 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Dupilumabe resulta em redução da intensidade do prurido quando comparado ao placebo
Eventos adversos graves Seguimento: 16 semanas	46 por 1.000	23 pontos menos por 1.000 (32 menos para 9 menos)	OR 0.5 (0.3 para 0.8)	1799 (1 RS** com 6 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	Dupilumabe provavelmente resulta na redução da incidência de eventos adversos graves quando comparado ao placebo
Controle dos sintomas (alteração de sono)	-	DM 7.3 pontos menor (8 menor para 6.6 menor)	-	2215 (1 RS** com 7 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Dupilumabe resulta em melhora no sono comparado ao placebo

avaliado com: Patient Oriented Eczema Measure (POEM) Seguimento: 16 semanas						
Qualidade de vida avaliado com: Dermatology Life Quality Index (DLQI) Seguimento: 16 semanas	-	DM 4.9 pontos menor (5.5 menor para 4.3 menor)	-	2215 (1 RS** com 7 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Dupilumabe resulta em aumento da qualidade de vida quando comparado ao placebo
Quaisquer eventos adversos	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pela revisão sistemática incluída

DM: diferença média. ECR: ensaios clínicos randomizados. IC: intervalo de confiança. OR: *odds ratio*. RS: revisão sistemática.

*Dose inicial de 600mg seguida de 300mg a cada duas semanas.

**Apesar de ser uma RS com metanálise em rede, foram utilizados os resultados da estimativa direta da comparação de interesse.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

Explicações

a. Penalizado em um nível por inconsistência por Drucker et al (2022).

7. DISCUSSÃO

A utilização do dupilumabe para a população adulta diagnosticada com dermatite atópica foi avaliada por meio de uma revisão sistemática com metanálise em rede classificada como de qualidade metodológica criticamente baixa pela ferramenta AMSTAR-2 por não contemplar dois domínios críticos. Todos os estudos primários sobre dupilumabe incluídos nessa revisão foram classificados como de baixo risco de viés. De acordo com os resultados obtidos pela revisão incluída, quando comparado ao placebo, para a população de adultos, o dupilumabe reduz a extensão e gravidade da doença (EASI) e a intensidade do prurido (PP-NRS), melhora o controle de sintomas (POEM) e a qualidade de vida (DLQI), para estes quatro desfechos com alta certeza da evidência; e provavelmente resulta na redução da incidência de eventos adversos (moderada certeza da evidência). O desfecho de gravidade e extensão da doença apresentou maior alteração em relação ao placebo na semana 16. A chance de apresentar eventos adversos graves foi menor no grupo dupilumabe em relação ao placebo⁷².

Em 2017, a EMA concedeu registro do dupilumabe para pessoas com idade superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave elegíveis à terapia sistêmica, ou crianças entre 6 e 11 anos com dermatite grave elegíveis à terapia sistêmica²¹. O registro na FDA também foi obtido em 2017 com indicação para adultos e crianças acima de 6 anos com dermatite atópica moderada a grave cuja doença não foi adequadamente controlada com terapia tópica ou devido à impossibilidade de utilizá-la²².

Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde também avaliaram o dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica. A primeira avaliação realizada pelo Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH), em 2018, não recomendou o uso do dupilumabe para pessoas com dermatite atópica moderada a grave⁵⁸, alegando ausência de evidências que comparassem o dupilumabe com outros medicamentos comumente usados para o tratamento da dermatite atópica⁵⁹. Entretanto, esta recomendação foi alterada em 2023, e passou a indicar o medicamento para pessoas com idade superior a 12 anos com dermatite atópica moderada a grave, não controlada com terapias tópicas. A avaliação do dupilumabe para a população pediátrica entre 6 meses e 12 anos incompletos ainda está em elaboração e tem previsão de publicação para setembro de 2023^{73,74}.

O National Institute of Health and Care Excellence (NICE) publicou, em 2018, uma avaliação de tecnologia sobre o dupilumabe para dermatite atópica onde o medicamento é recomendado para adultos com dermatite atópica moderada a grave apenas se não houve resposta adequada a pelo menos uma terapia sistêmica⁷⁵.

O primeiro registro do dupilumabe (Dupixent®) no Brasil consta com a data de 11/12/2017 de acordo com consulta ao portal de dados abertos do Governo Federal. O medicamento ainda não foi avaliado para incorporação no Sistema Único de Saúde para qualquer indicação. Na Saúde Suplementar, o dupilumabe está presente no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS apenas para a população adulta com dermatite atópica grave, não incluindo crianças, adolescentes e adultos com dermatite atópica moderada¹⁹.

8. CONCLUSÕES

Considerando os critérios de elegibilidade estabelecidos por este PTC, os estudos incluídos se concentraram na avaliação do dupilumabe para dermatite atópica moderada a grave inadequadamente controlada por medicamentos tópicos em comparação com o placebo.

Em adultos com dermatite atópica moderada a grave, o dupilumabe reduz a extensão e gravidade da doença e a intensidade do prurido e melhora o controle de sintomas e a qualidade de vida (alta certeza da evidência), e provavelmente reduz a chance de eventos adversos graves (evidência de certeza moderada).

Para determinar o real valor do dupilumabe na terapia para dermatite atópica é necessário também avaliar o medicamento em relação às outras intervenções disponibilizadas no SUS e na saúde suplementar.

Limitações

Não foram encontrados estudos que avaliassem o dupilumabe frente a outras tecnologias indicadas para casos mais graves da doença. Não foram identificados estudos em populações com dermatite atópica leve.

9. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey TS. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. *Agency Healthc Res Qual*. 2006;(12):1–28.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2007. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/chapter/Introduction%0Ahttps://www.nice.org.uk/guidance/cg57>
4. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, al. et. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol* [Internet]. 2021; Disponível em: https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2021/09/4_AP-010221-1050-No-Supplement.pdf
5. Bylund S, LB K, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2020;100(12):adv00160–adv00160. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/documents/e04c04771a7845ec2de25ae68f950f86fca6dc10>
6. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *Br J Dermatol* [Internet]. 2021;184(2):304–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjd/article/184/2/304/6599716>
7. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2021;126(4):417–428.e2. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120620312758>
8. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021;61(3):324–38. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12016-021-08880-3>
9. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2020 [citado 6 de junho de 2023];101(10):590–8. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0515/p590.html>

10. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2014;70(2):338–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213010955>
11. Avena-Woods C. Overview of Atopic Dermatitis [Internet]. 2017 [citado 6 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/overview-of-atopic-dermatitis-article>
12. 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 e Imunol [Internet]. 2017;1(2). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2526-5393.20170019>
13. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2018;120(1):10-22.e2. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120617312607>
14. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. Cutis. 2017;100(3):173–7.
15. Czarnowicki T, Malajian D, Khattri S, Correa da Rosa J, Dutt R, Finney R, et al. Petrolatum: Barrier repair and antimicrobial responses underlying this “inert” moisturizer. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(4):1091-1102.e7.
16. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2019;40(2):84–92. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2019.40.4202>
17. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Conitec em tempo real [Internet]. 2023 [citado 6 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/reunioes-da-conitec/conitec-em-tempo-real-1/conitec-em-tempo-real>
18. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - Versão preliminar do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dermatite Atópica. 2023.
19. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN no 465 de 24 de fevereiro de 2021. 2021; Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=NDazMw==>

20. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. [Bula] Dupixent® (dupilumabe) - Solução injetável 200 mg e 300 mg. 2023.
21. European Medicines Agency (EMA). Dupixent®. Dupilumabe. Summary of Product Characteristics. 2017.
22. Food and Drug Administration (FDA). [Label] Dupixent®. Dupilumabe. 2022.
23. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2014;71(2):327–49. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096221401264X>
24. 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 Dermatology Venereol. 2018;32(6):850–78.
25. Ministry of Health Malaysia. Clinical Practice Guideline. Management of atopic eczema. 2018.
26. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. 2023 [citado 6 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos>
27. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 2017;j4008. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
28. Schmitt J, Williams H. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). Report from the First International Consensus Meeting (HOME 1), 24 July 2010, Munich, Germany. Br J Dermatol [Internet]. 2010;163(6):1166–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjd/article/163/6/1166/6643885>
29. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2007;120(6):1389–98. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674907015746>
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. 2021;(March):1–9. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598 Onpattro - CDEC Final Recommendation July 29%2C 2019 for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598%20Onpattro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20July%2029%202019%20for%20posting.pdf)

31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):210. Disponível em: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
32. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-streit B, King VJ. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 130. 2021;130:13–20.
33. Higgins J, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. Cochrane Collab [Internet]. 2011; Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/whnjs.htm>
34. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann H. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336.
35. McMaster University. GRADEpro GDT [website] [Internet]. 2011. Disponível em: <https://www.gradepro.org/>
36. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(9).
37. Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;80(2):411-416.e4. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.053>
38. Bernardo W, Bernardo LS, Baroni JH, Simões R dos S. Severe atopic dermatitis and dupilumab. *Rev Assoc Med Bras* (1992, Impr) [Internet]. 2023;69(1):2–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302023000100002
39. Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *Oncotarget*. 2017;8(65):108480–91.
40. Rodriguez-Le Roy Y, Ficheux AS, Misery L, Brenaut E, Y RLR, AS F, et al. Efficacy of topical and systemic treatments for atopic dermatitis on pruritus: A systematic literature review and meta-analysis. *Front Med*. 2022;9:1079323.
41. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2018;90(2):190–8.
42. Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatology* [Internet]. 2021;1–11. Disponível em:

<http://www.epistemonikos.org/documents/dd8971ab7cef93e96caa28a03ffe1e2b8351921f>.

43. Shih YC, Yeh MCH, Yang FA, Chen HC, YC S, MC Y, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens in Patients with Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dermatology* [Internet]. 2022;238(6):1–13. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/documents/79b5aa782b4bb9a157db766417be47154ea937b4>
44. Koskeridis F, Evangelou E, EE N, Kostikas K, Tsaouri S. Treatment With Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2022;12034754221130968–12034754221130968. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/documents/166cf71332815586833ef798333d1dfd48d7e806>.
45. Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;54:303–10. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/documents/f5f8c77a840a554d7d3b97115048df0867b6e903>.
46. Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. Vol. 140, *The Journal of allergy and clinical immunology*. United States; 2017. p. 888–891.e6.
47. Maiolini VM, Sousa NA, Marsillac PF de, Bressan AL. Alopecia areata-like and psoriasis after dupilumab use for atopic dermatitis. *An bras dermatol*. 2021;96(5):634–6.
48. Michelen-Gomez EA, Fuxench ZCC. The risk of herpetic and nonherpetic cutaneous infections in adult patients with atopic dermatitis treated with oral Janus kinase inhibitors: A systematic review and meta-estimate of randomized clinical trial data. *Br J Dermatol*. 2022;187(3):e131–2.
49. Zheng YI, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Dermatol Nurses Assoc* [Internet]. 2020;12(2). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634424338&from=export>.

50. Drucker A, Fleming P. Risk of skin infections with dupilumab for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Invest Dermatol [Internet]. 2017;137(5):S48–S48. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616394152&from=export>
51. Akuffo-Addo E, Nicholas MN, Lansang P. Reported Pregnancy Outcomes in Women With Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab: A Systematic Review. J Cutan Med Surg. 2023. p. 12034754231152224–12034754231152224.
52. Howell AN, Ghamrawi RI, Strowd LC, Feldman SR. Pharmacological management of atopic dermatitis in the elderly. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(7):761–71.
53. Eshtiaghi P, Gooderham MJ. Dupilumab: An evidence-based review of its potential in the treatment of atopic dermatitis. Core Evid [Internet]. 2018;13:13–20. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621227458&from=export>
54. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2021;76(4):1053–76.
55. Nusbaum KB, Fleischer S, Fleischer ABJ, KB N, Fleischer S, AB F. Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatolog Treat [Internet]. 2021;33(5):2534–44. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/documents/9cad9fcb326e6e459026fc055fa9128a09daa4be>
56. Sedeh FB, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2022;102(II):1–6.
57. Wu S, Wang H. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Postep Dermatologii i Alergol. 2022;39(3):601–10.
58. (CADTH) CA for D and T in H. Clinical Review Report Migalastat. 2018;(January):1–78.
59. (CADTH) CA for D and T in H. Dupilumab (Dupixent). Clinical Review Report. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2018.
60. Magro FJB, Oldani PA, Vieira Duarte G, Migliavaca CB, Gräf D, Schneider N, et al. Dupilumab Is Effective in Patients with Atopic Dermatitis and Inadequate Response,

Intolerance, or Contraindication to Cyclosporine: A Systematic Review and Meta-Analysis. Value Heal [Internet]. 2023;26(6):S29. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2025049415&from=export> U2 - L2025049415.

61. Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi A, Teixeira HD, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2022;12(5):1181–96. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00721-1>
62. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2020;156(6):659–67.
63. El-Qushayri AE, Mahmoud MA, Salman S, Sarsik S, Nardone B. Dupilumab therapy in atopic dermatitis is safe during COVID-19 infection era: A systematic review and meta-analysis of 1611 patients. *Dermatol Ther*. 2022;35(6):e15476.
64. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1339–47.
65. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP, AS H, et al. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021;84(1):139–47. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/documents/7ad7fd334b668158eb6323df7bb241f46340f2f5>
66. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):145–65.
67. Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Solà I, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines. *Allergy*. 2021;76(1):45–58.
68. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):62-69.e1.

69. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1339–47.
70. Montero-Vilchez T, Sanabria-de-la-Torre R, Sanchez-Diaz M, Ureña-Paniego C, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. The impact of dupilumab on skin barrier function: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023.
71. Alves C, Penedones A, Mendes D, F BM. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/documents/abeba0742d6d07c7d219afc5758780afbb7a6712>
72. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA dermatology* [Internet]. 2022;158(5):523–32. Disponível em: <http://www.epistemonikos.org/documents/934bbf2eeb4bacc7204fcf9b6b634f8621b42bd7>
73. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Dupilumabe - Dupixent®. 2018;(July):1–7. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0635 Entyvio - CDEC Final Recommendation – May 21%2C 2020_for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0635%20Entyvio%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20-%20May%2021%202020_for%20posting.pdf)
74. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Dupilumab (Dupixent). *Can J Heal Technol*. 2023;3(2).
75. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis. 2018.

ANEXO I

Estratégias de busca para as bases de dados consideradas

Base	Estratégia	Resultados
MEDLINE via PubMed	("dupilumab" [Supplementary Concept] OR (SAR231893) OR (SAR-231893) OR (Dupixent) OR (REGN668) OR (REGN-668)) AND (((("Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR (Atopic Dermatitis) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)) OR ("Eczema"[Mesh] OR (Eczemas) OR (Dermatitis, Eczematous) OR (Dermatitides, Eczematous) OR (Eczematous Dermatitides) OR (Eczematous Dermatitis)))))) AND systematic [sb]	58
EMBASE via Elsevier	('atopic dermatitis'/exp OR 'atopic constitutional neurodermatitis' OR 'atopic eczema' OR 'atopic neurodermatitis' OR 'coca sulzberger disease' OR 'coca sulzberger syndrome' OR 'dermatitis, atopic' OR 'eczema atopica' OR 'eczema endogenous' OR 'endogenous eczema' OR 'neurodermatitis constitutionalis' OR 'neurodermatitis disseminata' OR 'neurodermatitis, atopic constitutional' OR 'atopic dermatitis' OR 'eczema'/exp OR 'baker eczema' OR 'eczematoid syndrome' OR 'eczematous dermatitis' OR 'eczematous eruption' OR 'eczematous skin' OR 'eczema') AND ('dupilumab'/exp OR 'bat 2406' OR 'bat2406' OR 'dupixent' OR 'regn 668' OR 'regn668' OR 'sar 231893' OR 'sar231893' OR 'dupilumab') AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'integrated':ti,ab,kw OR 'integrative':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'narrative':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'narrative review':ti,ab,kw OR 'narrative reviews':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'integrated review':ti,ab,kw OR 'integrated reviews':ti,ab,kw OR 'integrative review':ti,ab,kw OR 'integrative reviews':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR ('prisma':ti,ab,kw AND 'preferred':ti,ab,kw) OR 'prisma-p':ti,ab,kw OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR	91

	'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'state of the art review':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
LILACS	(mh: "Dermatite Atópica" OR (Dermatitis, Atopic) OR (Dermatitis Atópica) OR (Eczema Atópico) OR (Eczema Infantil) OR (Neurodermite Atópica) OR (Neurodermite Disseminada) OR mh: C16.320.850.210\$ OR mh: C17.800.174.193\$ OR mh: C17.800.815.193\$ OR mh: C17.800.827.210\$ OR mh: C20.543.480.343\$) AND ((dupilumabe) OR (dupilumab) OR (dupixent)) AND (db:("LILACS"))	14
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Dermatitis] explode all trees #2 (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Atopic Eczema) OR (Atopic Dermatitides) OR (Atopic Dermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Eczema, Atopic) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema) #3 - #1 OR #2 #4 (Dupilumab) OR (SAR231893) OR (Dupixent) OR (REGN668) OR (REGN-668) #5 - #3 AND #4	6
Epistemonikos	(dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR Dupixent OR REGN668 OR REGN-668) AND ((Dermatitis, Atopic) OR (Atopic Dermatitides) OR (Atopic Dermatitis) OR (Dermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Atopic) OR (Atopic Neurodermatitides) OR (Atopic Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Atopic) OR (Neurodermatitis, Disseminated) OR (Disseminated Neurodermatitides) OR (Disseminated Neurodermatitis) OR (Neurodermatitides, Disseminated) OR (Eczema, Atopic) OR (Atopic Eczema) OR (Eczema, Infantile) OR (Infantile Eczema)) OR ("Eczema"[Mesh] OR (Eczemas) OR (Dermatitis, Eczematous) OR (Dermatitides, Eczematous) OR (Eczematous Dermatitides) OR (Eczematous Dermatitis)) Filtro Tipo de publicação: Revisão sistemática PubMed Central: no PMC Cochrane reviews: no	42

ANEXO II

Estudos excluídos por leitura de texto completo e motivo da exclusão

Revisões sistemáticas desatualizadas
1. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2020;(9). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013206.pub2
2. Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2019;80(2):411-416.e4.
3. Bernardo W, Bernardo LS, Baroni JH, Simões R dos S. Severe atopic dermatitis and dupilumab. <i>Rev Assoc Med Bras</i> (1992, Impr) [Internet]. 2023;69(1):2–6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302023000100002
4. Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. <i>Oncotarget</i> . 2017;8(65):108480–91.
5. Rodriguez-Le Roy Y, Ficheux AS, Misery L, Brenaut E, Y RLR, AS F, et al. Efficacy of topical and systemic treatments for atopic dermatitis on pruritus: A systematic literature review and meta-analysis. <i>Front Med</i> . 2022;9:1079323.
6. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. <i>J Dermatol Sci</i> [Internet]. 2018;90(2):190–8. Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/36e9c7bc9174bb39ca5a36ded9c22a88706c1eff
7. Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, Zhu B. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. <i>Dermatology</i> [Internet]. 2021;1–11. Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/dd8971ab7cef93e96caa28a03ffe1e2b8351921f
8. Shih YC, Yeh MC, Yang FA, Chen HC. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens in Patients with Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Dermatology</i> . 2022;238(6):1060-1072. doi: 10.1159/000524608.
9. Koskeridis F, Evangelou E, EE N, Kostikas K, Tsabouri S. Treatment With Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Cutan Med Surg</i> [Internet]. 2022;12034754221130968–12034754221130968. Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/166cf71332815586833ef798333d1dfd48d7e806
10. Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. <i>Int Immunopharmacol</i> [Internet]. 2018;54:303–10. Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/f5f8c77a840a554d7d3b97115048df0867b6e903
11. Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. Vol. 140, <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> . United States; 2017. p. 888-891.e6.
12. Maiolini VM, Sousa NA, Marsillac PF de, Bressan AL. Alopecia areata-like and psoriasis after dupilumab use for atopic dermatitis. <i>An bras dermatol</i> . 2021;96(5):634–6.
13. Michelen-Gomez EA, Fuxench ZCC. The risk of herpetic and nonherpetic cutaneous infections in adult patients with atopic dermatitis treated with oral Janus kinase inhibitors: A systematic review and meta-estimate of randomized clinical trial data. <i>Br J Dermatol</i> . 2022;187(3):e131–2.
14. Zheng YI, Li C. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. <i>J Dermatol Nurses Assoc</i> [Internet]. 2020;12(2). Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634424338&from=export
15. Drucker A, Fleming P. Risk of skin infections with dupilumab for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Invest Dermatol</i> [Internet]. 2017;137(5):S48–S48. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616394152&from=export
16. Akuffo-Addo E, Nicholas MN, Lansang P. Reported Pregnancy Outcomes in Women With Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab: A Systematic Review. <i>J Cutan Med Surg</i> . 2023. p. 12034754231152224–12034754231152224.
17. Howell AN, Ghamrawi RI, Strowd LC, Feldman SR. Pharmacological management of atopic dermatitis in the elderly. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2020;21(7):761–71.

18. Eshtiaghi P, Gooderham MJ. Dupilumab: An evidence-based review of its potential in the treatment of atopic dermatitis. Core Evid [Internet]. 2018;13:13–20. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621227458&from=export
19. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2021;76(4):1053–76.
20. Nusbaum KB, Fleischer S, Fleischer ABJ. Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2022;33(5):2534–44.
21. Sedeh FB, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00764.
22. Wu S, Wang H. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Postep dermatologii i Alergol [Internet]. 2022;39(3):601–10. Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/bfef141b1ffb2119d9d34debc59dcc949b3561e5
23. CADTH. 2018. System Id: 494790316. Abstract: The objective of this review was to perform a systematic review of the beneficial and harmful effects of dupilumab (Dupixent) for the treatment of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable.
24. CADTH. 2020. System Id: 494790318. Abstract: The objective of this review was to perform a systematic review of the beneficial and harmful effects of dupilumab for the treatment of patients 12 years and older with moderate-to-severe Atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable.
25. Magro FJB, Oldani PA, Vieira Duarte G, Migliavaca CB, Gräf D, Schneider N, et al. Dupilumab Is Effective in Patients with Atopic Dermatitis and Inadequate Response, Intolerance, or Contraindication to Cyclosporine: A Systematic Review and Meta-Analysis. Value Heal [Internet]. 2023;26(6):S29. Disponível em: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2025049415&from=export U2 - L2025049415
26. Silverberg JI, Hong HC ho, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi A, Teixeira HD, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. Dermatol Ther (Heidelb) [Internet]. 2022;12(5):1181–96. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13555-022-00721-1
27. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Dermatology. 2020;156(6):659–67.
28. El-Qushayri AE, Mahmoud MA, Salman S, Sarsik S, Nardone B. Dupilumab therapy in atopic dermatitis is safe during COVID-19 infection era: A systematic review and meta-analysis of 1611 patients. Dermatol Ther. 2022;35(6):e15476.
29. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2021;84(5):1339–47.
30. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP, AS H, et al. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2021;84(1):139–47. Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/7ad7fd334b668158eb6323df7bb241f46340f2f5
31. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Clin Dermatol. 2018 ;19(2):145–65.
32. Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Solà I, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines. Allergy. 2021;76(1):45–58.
33. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):62–69.e1.

34. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguat V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2021;84(5):1339–47.
Tipo de comparador
1. Montero-Vilchez T, Sanabria-de-la-Torre R, Sanchez-Diaz M, Ureña-Paniego C, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. The impact of dupilumab on skin barrier function: A systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023.
2. Alves C, Penedones A, Mendes D, F BM. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2022. Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/abeba0742d6d07c7d219afc5758780afb7a6712

ANEXO III

Avaliação do risco de viés por meio da ferramenta Cochrane *Risk of Bias* (RoB) elaborada por Drucker et al. (2022)⁷² para os estudos primários sobre dupilumabe para adultos com dermatite atópica, incluídos na revisão sistemática incluída neste PTC.

Estudo	Geração da sequência de randomização	Sigilo de alocação	Mascaramento dos participantes e equipe	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Dados incompletos dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Beck et al., 2014	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Blauvelt et al., 2017	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Blauvelt et al., 2018	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto	Baixo risco	Baixo risco
de Bruin-Weller et al., 2018	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Guttman-Yassky et al., 2019	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto	Baixo risco	Baixo risco
Simpson et al., 2016 (SOLO 1)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Simpson et al., 2016 (SOLO 2)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Thaci et al., 2015	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Bieber et al., 2021	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Zhao et al., 2021	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Blauvelt et al., 2021	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Reich et al., 2022	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Merola et al., 2022	Risco incerto	Risco incerto	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto	Risco incerto	Baixo risco