

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Vítor Aléssio

**Uso do dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica refratária em crianças: uma
revisão sistemática da literatura**

Araranguá

2023

Vítor Aléssio

Uso do dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica refratária em crianças: uma revisão sistemática da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof. Iane Franceschet de Sousa, Dr^a.

Araranguá

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Aléssio, Vítor

Uso do dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica refratária em crianças: uma revisão sistemática da literatura / Vítor Aléssio ; orientadora, Iane Franceschet, 2023.

33 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá,
Graduação em Medicina, Araranguá, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Dermatologia. I. Franceschet, Iane. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Medicina. III. Título.

Vítor Aléssio

Uso do dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica refratária em crianças: uma revisão sistemática da literatura

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de “Bacharel em Medicina” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Medicina do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina

Local Araranguá, 29 de junho de 2023

Prof^a. Ana Carolina Lobor Cancelier, Dr^a.
Coordenadora do Curso

Banca examinadora

Prof^a. Iane Franceschet de Sousa, Dr^a.
Orientadora
Instituição UFSC

Prof^a. Ana Carolina Lobor Cancelier, Dr^a.
Avaliadora
Instituição UFSC

Prof^a. Maruí Weber Corseuil Giehl, Dr^a.
Avaliadora
Instituição UFSC

AGRADECIMENTOS

Dedico meus agradecimentos à minha orientadora Prof^a Dr^a. Iane Franceschet de Sousa, que esteve comigo neste período tão importante e me ajudou na realização deste trabalho mais do que ela pode imaginar. Agradeço, também, aos integrantes da banca examinadora deste trabalho, Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Lobor Cancelier e Prof^a. Dr^a. Maruí Weber Corseuil, por sua disponibilidade e disposição de o avaliar.

Por fim, agradeço à minha família, que sempre foi o meu maior apoio para todos os desafios da vida.

RESUMO

Introdução: Dermatite atópica é uma doença que, quando refratária ao tratamento convencional, traz grande prejuízo à qualidade de vida do paciente. Neste sentido, novas terapias têm sido desenvolvidas para esta condição, sendo o dupilumabe um dos principais medicamentos em estudo a apresentar resultados promissores. Entretanto, seu uso em crianças ainda não está totalmente esclarecido.

Objetivo: Esta revisão sistemática objetiva analisar o uso do dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica refratária em crianças.

Método: Esta revisão sistemática foi elaborada conforme as recomendações do PRISMA e foi registrada na base de dados de revisões sistemáticas PROSPERO. As bases de dados selecionadas para a busca foram PubMed, Embase e Web of Science, selecionando artigos publicados até o ano de 2022. A qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão foi avaliada através dos checklists do Joanna Briggs Institute (JBI).

Resultados: Nove artigos com 673 pacientes pediátricos com dermatite atópica refratária foram incluídos. O período de acompanhamento do tratamento dos pacientes variou de 12 semanas até 1 ano. Os efeitos adversos mais comuns foram conjuntivite e reações locais à aplicação do medicamento. Na maioria dos estudos, a resposta ao tratamento foi registrada através dos escores de gravidade SCORAD, EASI e/ou IGA, com redução significativa deles.

Conclusão: Os estudos atuais apontam o dupilumabe como um potencial medicamento efetivo e seguro para o tratamento de dermatite atópica refratária em crianças. Entretanto, novos estudos são necessários para a avaliação dos possíveis efeitos da utilização do medicamento a longo prazo.

Palavras-chave: dupilumabe; dermatite atópica; refratária; crianças.

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis is a disorder that, when refractory to conventional treatment, seriously impairs the patient's quality of life. Having this in mind, new therapies have been developed for this condition, with dupilumab being one of the main drugs being studied to show promising results. However, its use in children is still unclear.

Objective: This systematic review aims to analyze the use of dupilumab for treatment of refractory atopic dermatitis in children.

Method: This systematic review was developed according to PRIMAS's recommendations and was registered in the database of systematic reviews PROSPERO. The selected databases for the search were PubMed, Embase and Web of Science, selecting articles published until the year 2022. The methodological quality of included studies in the revision was evaluated through the Joanna Briggs Institute (JBI) checklists

Results: Nine articles with 673 pediatric patients with refractory atopic dermatitis were included. The follow-up period of the patient's treatment ranged from 12 weeks to 1 year. Most common adverse effects were conjunctivitis and local reactions to drug application. In most studies, response to treatment was recorded using severity scores as SCORAD, EASI and IGA, with meaningful decrease of them.

Conclusion: Current studies point to dupilumab as a potential effective and safe drug for treatment of refractory atopic dermatitis in children. However, new studies are needed for assessment of possible side effects of its long-term use.

Keywords: dupilumab; atopic dermatitis; children.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos

16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Característica dos estudos, participantes, intervenções e desfechos

18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBP	Corticóide de baixa potência
CMP	Corticóide de média potência
DA	Dermatite atópica
EASI	Eczema Area and Severity Index
IGA	Investigator's Global Assessment
IL	Interleucina
JBI	Joanna Briggs Institute
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	113
2	18
2.1	Error! Bookmark not defined.
2.2	Error! Bookmark not defined.
2.3	Error! Bookmark not defined.4
2.4	Error! Bookmark not defined.
2.5	Error! Bookmark not defined.
2.6	Error! Bookmark not defined.
3	Error! Bookmark not defined.
3.1	Error! Bookmark not defined.
3.2	Error! Bookmark not defined.
3.3	Error! Bookmark not defined.
3.4	Error! Bookmark not defined.
3.5	Error! Bookmark not defined.
3.6	Error! Bookmark not defined.
3.7	Error! Bookmark not defined.
4	Error! Bookmark not defined.
5	Error! Bookmark not defined.
	REFERÊNCIAS.....25
	ANEXO A – NORMAS28
	ANEXO B – CHECKLIST JBI PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS29
	ANEXO C – CHECKLIST JBI PARA ESTUDOS DE COORTE.....31
	ANEXO D – CHECKLIST JBI PARA RELATOS DE CASO.....32
	ANEXO E – CHECKLIST JBI PARA SÉRIE DE CASOS.....33

ARTIGO CIENTÍFICO

Uso do dupilumabe para o tratamento de dermatite atópica refratária em crianças: uma revisão sistemática da literatura

RESUMO

Fundamentos: Dupilumabe é um anticorpo monoclonal recentemente aprovado para o tratamento de dermatite atópica refratária. Entretanto, ainda existem poucos estudos sobre o seu uso em crianças.

Objetivo: Esta revisão sistemática objetiva analisar o uso do dupilumabe para o tratamento da dermatite atópica refratária em crianças.

Métodos: Esta revisão sistemática foi elaborada conforme as recomendações do PRISMA e foi registrada na base de dados de revisões sistemáticas PROSPERO. As bases de dados selecionadas para a busca foram PubMed, Embase e Web of Science, selecionando artigos publicados até o ano de 2022. A qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão foi avaliada através dos checklists do Joanna Briggs Institute (JBI).

Resultados: Nove artigos com 673 pacientes pediátricos com dermatite atópica refratária foram incluídos. O período de acompanhamento do tratamento dos pacientes variou de 12 semanas até 1 ano. Os efeitos adversos mais comuns foram conjuntivite e reações locais à aplicação do medicamento. Na maioria dos estudos, a resposta ao tratamento foi registrada através dos escores de gravidade SCORAD, EASI e/ou IGA, com redução significativa deles.

Limitações: Não inclusão de apenas ensaios clínicos randomizados.

Conclusão: Os estudos atuais apontam o dupilumabe como um potencial medicamento efetivo e seguro para o tratamento de dermatite atópica refratária em crianças. Entretanto, novos estudos são necessários para a avaliação dos possíveis efeitos da utilização do medicamento a longo prazo.

Palavras-chave: dupilumabe; dermatite atópica; refratária; crianças.

1 INTRODUÇÃO

Dermatite atópica (DA), também conhecida por eczema atópico, é uma doença crônica inflamatória da pele caracterizada por lesões eczematosas de intenso prurido e xerodermia [1]. Tipicamente tem início na infância e tende à resolução espontânea com o passar dos anos, porém existem casos de persistência ou que se iniciam na vida adulta, apresentando caracteristicamente, sintomas mais severos [2]. Essa é uma condição que, se não adequadamente tratada, traz grande prejuízo à qualidade de vida de seu portador, impactando na vida social, no aspecto emocional, no desempenho escolar e também na qualidade do sono [3].

As causas para a DA são complexas e multifatoriais, havendo grande envolvimento de componentes genéticos, imunológicos e ambientais [4].

O tratamento convencional consiste em evitar fatores desencadeantes e no uso de emolientes para hidratação da pele [5]. Casos leves podem ser controlados com o uso diário de corticoides tópicos, porém para casos moderados a severos, terapias adicionais são necessárias, como imunossuppressores sistêmicos [4,6]. Entretanto, a necessidade de monitorização sanguínea contínua e problemas de tolerância tornam o uso de imunossuppressores em crianças um desafio, gerando uma necessidade por novas terapias sistêmicas eficazes e com perfil de segurança favorável [7].

Avanços recentes no conhecimento dos mecanismos imunológicos da DA têm permitido o desenvolvimento de novos agentes que atuam em alvos específicos da cascata de sinalização envolvida na sua fisiopatologia [8]. Um desses novos agentes é o dupilumabe, um anticorpo monoclonal com alvo na subunidade alfa do receptor de IL-4, que medeia a sinalização de IL-4 e IL-13, dessa forma causando a inibição dessas citocinas [9]. Sua eficácia e segurança em adultos e adolescentes foi verificada através de ensaios clínicos, tendo sido aprovado pelo FDA em 2017 para uso em casos refratários em adultos e em 2019 para adolescentes [6]. Os resultados positivos vistos em adultos e adolescentes tornam o dupilumabe um medicamento promissor no tratamento da DA refratária em crianças.

Com base no contexto apresentado, este trabalho objetivou realizar uma revisão sistemática para avaliar o uso do dupilumabe no tratamento de DA refratária em crianças.

2 MATERIAL E MÉTODO

Esta revisão sistemática foi realizada com base nos critérios do PRISMA e registrada na plataforma PROSPERO de catálogo de revisões sistemáticas. Teve como objetivo avaliar o uso do dupilumabe no tratamento da dermatite atópica refratária em pacientes pediátricos.

2.1 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram elaborados com base no acrônimo PICOS. Crianças menores que 13 anos com DA refratária (population), em uso de dupilumabe (intervention), em relação a terapias convencionais (Comparison), o desfecho desejado foi uma resolução do quadro (Outcome), e os tipos de estudo (Study designs) incluídos foram ensaios clínicos randomizados, estudos coorte, estudos caso controle e relatos de caso. Artigos que não se enquadraram nos critérios descritos anteriormente foram excluídos. Além disso, não foram elegíveis estudos publicados em outros idiomas, exceto inglês e português.

2.2 Fontes de informação

As bases de dados escolhidas para a pesquisa foram: PubMed, Embase e Web of Science.

2.3 Estratégia de pesquisa

Para a busca nas bases de dados foram utilizados os seguintes descritores: (“*refractory*” OR “*severe*”) AND (“*atopic eczema*” OR “*atopic dermatitis*”) AND “*treatment*” AND (“*children*” OR “*infant*” OR “*kids*” OR “*pediatric*”) AND “*dupilumab*”.

Foram incluídos na pesquisa estudos contendo os descritores nos seus títulos e/ou resumos publicados até o ano de 2022.

2.4 Seleção de estudos e extração de dados

Após a busca inicial nas bases de dados, artigos duplicados foram eliminados através da ferramenta de mesclagem de duplicatas do software Zotero (*zotero.org*). Dos estudos restantes, foram lidos seus títulos e resumos, aplicando os critérios de elegibilidade. Os estudos que foram aceitos nesta primeira filtragem seguiram para a etapa de leitura em sua íntegra, na qual foram excluídos manualmente artigos duplicados acerca do mesmo estudo e artigos que não foram encontrados na íntegra. Os estudos selecionados para compor a revisão foram organizados em uma tabela com seus principais dados utilizando a ferramenta Google Sheets.

2.5 Avaliação da qualidade metodológica

Para a verificação do risco de viés dos estudos foram utilizados os checklists do Joanna Briggs Institute para ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e relatos de caso [10]. O checklist consiste em perguntas que irão avaliar quesitos como validade interna, validade externa e validade de conclusão estatística. Cada pergunta pode ser respondida com "Sim" (Yes), "Não" (No), "incerto" (Unclear) ou "não aplicável" (NA). Para calcular a porcentagem de viés do estudo, utilizou-se a proporção de perguntas respondidas com "não" ou "incerto" em relação ao total, considerando uma menor qualidade metodológica.

2.6 Síntese, análise e discussão dos resultados

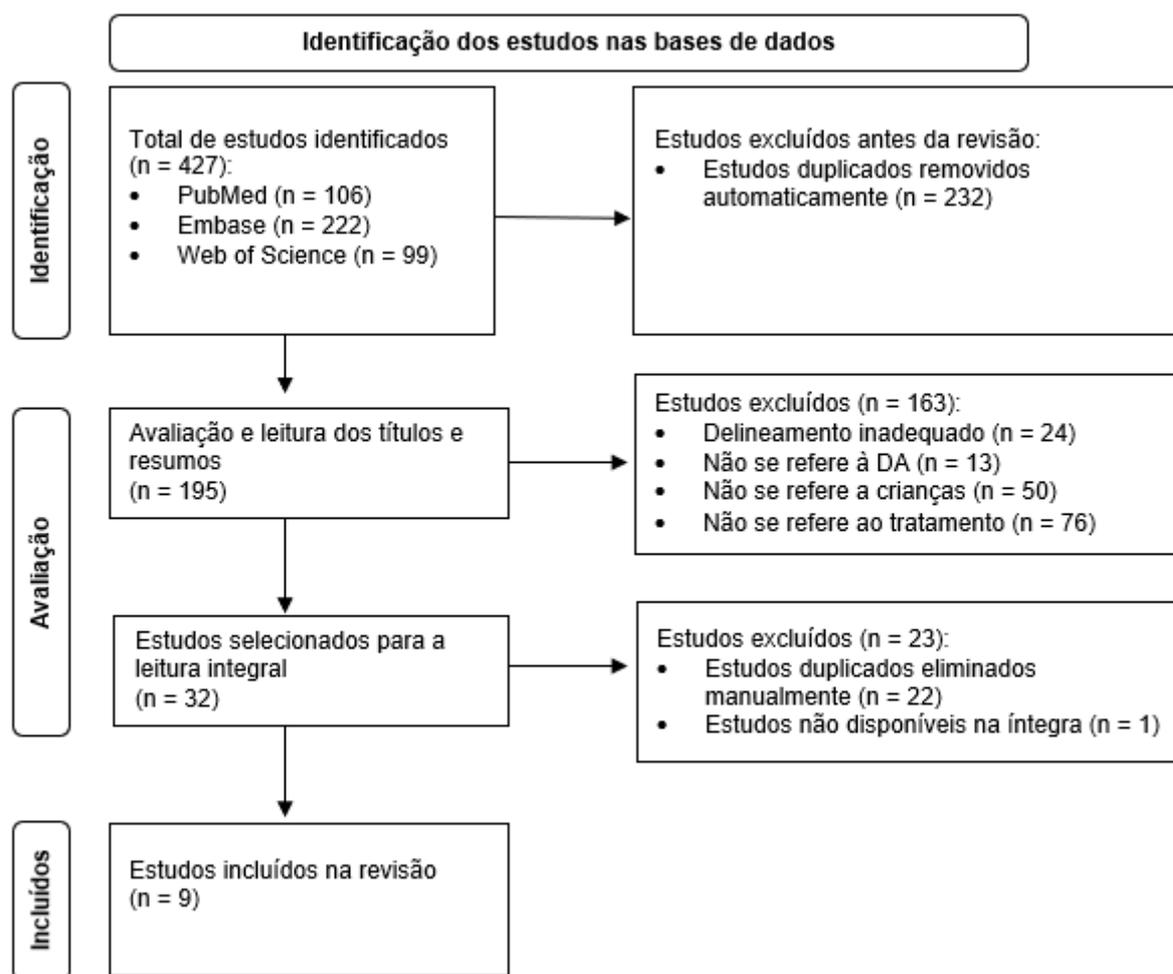
Os estudos selecionados para a revisão foram organizados na Tabela 1, onde foram categorizadas as informações de cada artigo. Após a organização foi realizada a apresentação dos resultados na forma de síntese narrativa.

1 RESULTADOS

3.1 Seleção de estudos

A busca nas três bases de dados resultou inicialmente em 427 possíveis estudos, dos quais 232 foram eliminados pela ferramenta de detecção de duplicatas, restando 195 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão nos títulos e resumos, restaram 32 estudos para leitura integral, dos quais 22 duplicatas foram eliminadas manualmente por tratarem dos mesmos estudos e 1 artigo não foi obtido na íntegra. Após a seleção, 9 artigos foram incluídos para a revisão, conforme descrito na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71 (Traduzido pelo autor)

3.2 Características dos estudos

Dos 9 estudos selecionados, 7 foram realizados em países da América do Norte e Europa: dois estudos multicêntricos realizados em países de ambos os continentes [11,18], um estudo nos Estados Unidos [15], dois na Itália [12,16], um na França [13] e outro na Turquia [19]. Outros países representados foram Austrália [14] e China [17], com um estudo cada.

Quanto ao delineamento dos estudos, houve dois ensaios clínicos randomizados [11,18], dois estudos de coorte retrospectivos [12,13] e cinco relatos de caso [14-17,19].

Ao todo, houve 673 participantes nos estudos, dos quais cerca de 78,6% participaram de ensaios clínicos randomizados, totalizando 529 pacientes. Do restante, nos estudos de coorte houve 135 participantes e 9 pacientes em relatos de casos.

Houve grande variedade entre as faixas etárias dos estudos. Do total, 4 estudos analisaram crianças menores de 6 anos [11,14,15,17] enquanto 5 analisaram crianças entre 6 e 12 anos [12,13,16,18,19].

Quanto ao tempo de seguimento dos estudos, os estudos clínicos randomizados e os de coorte acompanharam os pacientes por períodos semelhantes, variando entre 12 e 16 semanas [11-13,18]. Enquanto dois relatos de caso acompanharam os pacientes por 1 ano [14,15], um acompanhou por 8 meses [19], um acompanhou por 12 semanas [17] e outro relato de caso não descreveu o tempo de acompanhamento dos pacientes [16].

Tabela 1 - Característica dos estudos, participantes, intervenções e desfechos

Autores	Localidade	Desenho de estudo	Número de participantes	Idade dos participantes	Tempo de estudo	Desfechos	Intervenção	Esquema de tratamento	Efeitos adversos relacionados	Principais resultados	Risco de viés
Paller 2022 [11]	Europa e América do Norte	Ensaio clínico randomizado	162	6 meses - 6 anos	16 semanas	Redução do escore IGA para 0 ou 1; Redução de pelo menos 75% do escore EASI inicial	Dupilumabe + CBP vs placebo + CBP	Dupilumabe subcutâneo 200 mg (5-15 kg) ou 300 mg (15-30 kg) a cada 4 semanas + CBP tópico	Conjuntivite (4%); blefarite (2%)	Redução do escore IGA para 0 ou 1 em 28% do grupo experimental e em 4% do grupo controle; Redução do escore EASI em pelo menos 75% em 53% do grupo experimental e em 11% do grupo controle	0%
Napolitano 2022 [12]	Itália	Coorte retrospectivo	55	6-11 anos	16 semanas	Redução do escore EASI inicial	Dupilumabe + terapia tópica ou sistêmica já em uso	Dupilumabe subcutâneo 300 mg no dia 1, 300 mg no dia 15 e 300 mg a cada 4 semanas	Conjuntivite (3,64%); reações locais (5,25%), cefaleia (3,64%)	Redução do escore EASI de em média 77,58% após 16 semanas de tratamento	14%
Lasek 2022 [13]	França	Coorte retrospectivo	80	6-11 anos	3 meses	Redução do escore SCORAD e IGA inicial	Dupilumabe	NR	Conjuntivite (11,3%); blefarite (2,5%), prurido ocular (2,5%); reação local (17,5%); vermelhidão facial (3,75%)	Redução do escore SCORAD em média 59,5% e redução do escore IGA para 0 ou 1 em 66,7% dos pacientes	28%
Mazzoni 2022 [14]	Austrália	Relato de caso	1	21 meses	1 ano	Redução do escore EASI inicial	Dupilumabe	Dupilumabe subcutâneo 200 mg a cada 4 semanas	NR	Redução do escore EASI em 92,5%	14%

Havele 2022 [15]	EUA	Relato de caso	1	3 meses	1 ano	Melhora clínica dos sintomas	Dupilumabe	Dupilumabe subcutâneo 4 mg/kg a cada 2 semanas, aumentada para 6 mg/kg após 1 mês	Eosinofilia	Melhora clínica observada em 4 dias após injeção inicial	14%
Votto 2022 [16]	Itália	Relato de caso	3	9, 9 e 12 anos	NR	Redução dos escores EASI e IGA	Dupilumabe	Dupilumabe subcutâneo 200 mg a cada 2 semanas	NR	Redução média do escore EASI em 90%; Redução do escore IGA para 1 nos três pacientes	20%
Da 2022 [17]	China	Relato de caso	3	4, 4 e 5 anos	12 semanas	Redução dos escores SCORAD, IGA e EASI	Dupilumabe	Dupilumabe subcutâneo 300 mg a cada 4 semanas	Um caso de reação local	Redução do escore SCORAD em média 75,2%; redução do escore EASI em média 63,9% e redução do escore IGA em média 50%	40%
Paller 2020 [18]	América do Norte e Europa	Ensaio clínica randomizado	367	6-11 anos	16 semanas	Redução do escore IGA e do escore EASI	Dupilumabe a cada 4 semanas + CMP vs Dupilumabe a cada 2 semanas + CMP vs placebo + CBP	2 esquemas: Dupilumabe subcutâneo 300 mg a cada 4 semanas + CMP tópico; Dupilumabe subcutâneo 200 mg a cada 2 semanas (100 mg se <30 kg) + CMP tópico	Conjuntivite (10,7%), reação local (10,3%)	Esquema 300 mg: Redução do escore IGA para 0 ou 1 em 32,8% dos pacientes; Redução do escore EASI em pelo menos 75% em 69,7% dos pacientes Esquema 200/100 mg: Redução do escore IGA para 0 ou 1 em 29,5% dos pacientes; Redução do escore EASI em pelo menos 75% em 67,2% dos pacientes	0%
Kavak 2022 [19]	Turquia	Relato de caso	1	9 anos	8 meses	Redução do escore SCORAD	Dupilumabe + UV de faixa curta	Dupilumabe subcutâneo 300 mg a cada 4 semanas	NR	Redução do escore SCORAD em 95%	25%

associado a
tratamento UV 3
vezes por semana

3.3 Desfechos

Apenas um dos estudos não utilizou escores de gravidade para a avaliação dos desfechos, baseando-se apenas na remissão clínica dos sintomas [15]. Dentre os estudos que utilizaram escores de gravidade, o escore EASI (Eczema Area and Severity Index) foi utilizado em 6 deles [11,12,14,16-18]. Este escore avalia a extensão e características das lesões, ignorando sintomas subjetivos, como o prurido ou qualidade do sono [1]. Sua graduação varia de 0 a 72, sendo que acima de 21 pontos é considerada DA grave [1]. Já o escore IGA (Investigator's Global Assessment) foi utilizado em 5 estudos [11,13,16-18]. Este é um escore que avalia o grau de eritema e infiltração do paciente, graduando-o de zero (sem lesões) à 5 (doença muito severa) [20]. Por fim, o escore SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) foi utilizado em 3 estudos [13,17,19], e avalia a gravidade através de parâmetros como extensão da doença, gravidade das lesões e também sintomas subjetivos, vai de 0 a 103, sendo que acima de 50 pontos é considerada DA grave [1]. Uma revisão sistemática indicou que os escores EASI e SCORAD são os mais recomendados para uso em ensaios clínicos [21].

3.4 Características da intervenção e esquemas de tratamento

Nos ensaios clínicos randomizados, utilizou-se uma terapia com dupilumabe associado a corticoides tópicos de baixa ou média potência [11,18]. Já nos demais estudos não se observou o mesmo rigor na terapêutica. Um dos estudos de coorte analisou pacientes em uso de dupilumabe, porém os pacientes continuaram utilizando outras terapias tópicas e sistêmicas já em uso [12]. Já nos relatos de casos, observou-se o uso do dupilumabe como terapêutica de última linha após a falha de outros tratamentos como imunossupressores [14,16,17,19] wet wrap [14,15] fototerapia [16], corticóides sistêmicos [16,19] e/ou imunoglobulinas [15], o que dificulta distinguir se a melhora clínica observada ocorreu devido aos tratamentos prévios, ao dupilumabe ou uma combinação de ambas as terapias.

Dentre os esquemas de tratamento utilizados, 5 estudos utilizaram esquemas de 300 mg a cada 4 semanas [11,12,17-19], 2 estudos apresentaram esquemas de 200 mg a cada 4 semanas [11,14], e dois estudos apresentaram esquemas de 200mg a cada 2 semanas [16,18]. Apenas um dos estudos comparou posologias diferentes, de 300 mg a cada 4 semanas *versus* 200 mg (ou 100 mg, em pacientes abaixo de 30 kg) a cada 2 semanas [18], tendo o primeiro esquema ligeiramente melhores resultados. Em um dos relatos de caso foi utilizada uma posologia conforme o peso da criança [15]. Um dos estudos não apresentou o esquema de tratamento utilizado [13].

3.5 Efeitos adversos

Os efeitos adversos observados mais comuns foram conjuntivite, presente em quatro estudos [11-3,18] e com ocorrência que variou de 3,64% até 11,3% dos participantes. Outro efeito adverso frequentemente observado foram reações locais à injeção de aplicação, mencionadas em quatro estudos [12,13,17,18] e com frequência de até 17,5%. Três dos estudos não relataram efeitos adversos decorrentes do uso de dupilumabe [14,16,19]. Outras reações adversas relatadas foram eosinofilia [15], blefarite [11,13], cefaléia [12] e vermelhidão facial [13]. Nenhum dos estudos apresentou reações adversas severas relacionadas ao dupilumabe. Segundo os ensaios clínicos randomizados [15,18], o dupilumabe apresentou perfil de segurança semelhante ao de adolescentes e adultos.

3.6 Principais resultados

Todos os estudos apresentaram melhoras dos sintomas da DA grave, seja através da redução dos escores de gravidade ou através da avaliação clínica. Apenas em dois estudos foi possível comparar a efetividade do dupilumabe entre um grupo experimental e um grupo controle [15,18], tendo o dupilumabe apresentado melhores respostas em relação ao placebo. Nos dois estudos de coorte retrospectivos analisados não houve um grupo controle para comparação, ocorrendo apenas a apresentação dos dados clínicos de pacientes tratados com dupilumabe [12,13].

3.7 Risco de viés

O risco de viés de cada estudo foi obtido através do JBI Critical Appraisal Checklist [10], utilizando-se o checklist específico para cada delineamento. Dos estudos, 6 deles apresentaram um risco de viés de até 20% [11,12,14-16,18], indicando possuírem uma boa qualidade metodológica. Dos artigos restantes, 2 apresentaram um risco de viés entre 20% e 30% [13,19] e 1 apresentou risco de 40% [17].

2 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática teve como objetivo verificar as evidências atuais acerca do uso do dupilumabe no tratamento da DA refratária em crianças. Após a busca, o fato mais marcante evidenciado foi a escassez de estudos de alto grau de evidência sobre o uso desse medicamento na população pediátrica. Apenas dois ensaios clínicos randomizados foram encontrados, os quais apresentam limitações como sua curta duração, comparação com placebo ao invés de outras terapias sistêmicas e por terem sido financiados pelo próprio laboratório desenvolvedor do dupilumabe, o que demonstra um conflito de interesse. Esta escassez de estudos pode ser explicada tanto por se tratar de um medicamento ainda em processo de aprovação para uso em faixas etárias cada vez mais jovens, tendo sido aprovado pelo FDA em 2022 para uso em crianças acima de 6 meses [7], como também se deve à cautela necessária para a realização de estudos envolvendo testes de novos medicamentos em crianças.

Os estudos clínicos disponíveis atualmente demonstraram que o dupilumabe provavelmente tenha um perfil de segurança favorável, semelhante ao visto em estudos anteriores em adolescentes e adultos [4]. Entretanto, as evidências atuais não são suficientes para descartar possíveis efeitos colaterais menos comuns ou relacionados ao uso do medicamento no longo prazo [4].

Apesar das precauções necessários de se ter ao se tratar do uso de um novo medicamento, principalmente em crianças, é evidente que os resultados obtidos até o momento para o uso do dupilumabe na DA grave são promissores, podendo ser motivadores para o desenvolvimento de novos estudos com maior número de participantes e com tempos de seguimento mais longos para a investigação dos possíveis efeitos a longo prazo do seu uso. Além de estudos avaliando seu perfil de segurança, também são necessários estudos comparando o dupilumabe a terapias atualmente empregadas para o tratamento de DA grave. Se o dupilumabe se propõe a ser um novo agente capaz de competir com outros medicamentos já em uso e de perfil de segurança já conhecidos como a ciclosporina, serão necessários estudos que comparem os dois medicamentos diretamente. Outro possível ponto de estudo seria a relação do uso do dupilumabe na infância com o curso da DA grave e se ele seria capaz de ter efeitos modificadores do curso da doença para um quadro mais leve ou até mesmo a sua resolução [7].

Ainda que a efetividade e segurança do dupilumabe sejam confirmadas em estudos futuros, é importante atentar-se que, no âmbito do Sistema Único de Saúde, se for considerada a sua inclusão no rol de medicamentos disponibilizados para o tratamento de DA, deve ser avaliada a relação custo-efetividade. Sabe-se que o custo médio estimado de um ano de tratamento com dupilumabe pode chegar a mais de 91 mil reais [22], o que impediria a sua livre disponibilização pelo SUS. São necessárias evidências robustas que comprovem a superioridade do dupilumabe em relação a medicamentos usados atualmente para DA grave e de custo consideravelmente menor que justifiquem necessidade pelo uso do dupilumabe em específico. Apesar disso, avanços para a disponibilização do uso de dupilumabe para casos de DA grave tem sido realizados. Em fevereiro de 2023, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) aprovou a incorporação do dupilumabe ao rol de coberturas obrigatórias dos planos de saúde para o tratamento de DA grave em adultos com indicação de tratamento sistêmico e refratariedade, intolerância ou contraindicação à ciclosporina [23]. Espera-se que com o desenvolvimento de novos estudos acerca do uso do dupilumabe, principalmente em crianças, identifique-se quais as indicações para o seu uso na DA grave refratária aos tratamentos convencionais.

Destacam-se também as possíveis limitações encontradas no desenvolvimento desta revisão. Uma delas se refere ao fato de não ter sido possível incluir apenas ensaios clínicos randomizados no presente estudo. Os estudos observacionais, quando incluídos nas revisões sistemáticas, podem gerar variáveis de confusão, as quais são ausentes ou melhor controladas nos ensaios clínicos.

Isso provavelmente se deve devido ao tema em estudo ser restrito, por causa do perfil da doença e da população estudada, que engloba apenas casos refratários em crianças até 12 anos, bem como o tempo de registro do dupilumabe, que teve aprovação recente pelas agências reguladoras.

Além disso, a curta duração dos estudos selecionados também se torna uma limitação para a identificação dos efeitos do uso a longo prazo.

3 CONCLUSÕES

Os estudos atuais apontam o Dupilumabe como um potencial medicamento efetivo e seguro para o tratamento de dermatite atópica refratária em crianças. Entretanto, novos estudos com maior amostragem e com mais tempo de seguimento são necessários para a avaliação de efeitos adversos menos comuns e dos possíveis efeitos da utilização do medicamento a longo prazo.

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. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia [Internet]. 2017 [citado 3 de junho de 2023];1(2). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2526-5393.20170019>
- [2] 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 I. J Eur Acad Dermatol Venereol. maio de 2018;32(5):657–82.
- [3] Ständer S. Atopic Dermatitis. Ropper AH, organizador. N Engl J Med. 25 de março de 2021;384(12):1136–43.
- [4] Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. The Lancet. agosto de 2020;396(10247):345–60.
- [5] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. The Lancet. março de 2016;387(10023):1109–22.
- [6] Vakharia PP, Silverberg JI. New and emerging therapies for paediatric atopic dermatitis. The Lancet Child & Adolescent Health. maio de 2019;3(5):343–53.
- [7] Halling AS, Thyssen JP. Biological therapy for young children with atopic dermatitis. The Lancet. setembro de 2022;400(10356):867–9.
- [8] Tsuji G, Yamamura K, Kawamura K, Kido-Nakahara M, Ito T, Nakahara T. Novel Therapeutic Targets for the Treatment of Atopic Dermatitis. Biomedicines. 27 de abril de 2023;11(5):1303.
- [9] 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. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia [Internet]. 2017 [citado 3 de junho de 2023];1(2). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2526-5393.20170020>

[10] Joanna Briggs Institute, Critical Appraisal Tools. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>, 2020 (accessed 08 June 2023).

[11] Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. 11. Dupilumabe in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 17 de setembro de 2022;400(10356):908–19.

[12] Napolitano M, Fabbrocini G, Neri I, Stingeni L, Boccaletti V, Piccolo V, et al. 12. Dupilumabe Treatment in Children Aged 6-11 Years With Atopic Dermatitis: A Multicentre, Real-Life Study. *Paediatr Drugs*. novembro de 2022;24(6):671–8.

[13] Lasek A, Bellon N, Mallet S, Puzenat E, Bursztejn AC, Abasq C, et al. 13. Effectiveness and safety of dupilumabe in the treatment of atopic dermatitis in children (6-11 years): data from a French multicentre retrospective cohort in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. dezembro de 2022;36(12):2423–9.

[14] Mazzoni D, Lobo Y, Levitt D, Wheller L. 14. Severe atopic dermatitis in a 21-month-old boy successfully treated with dupilumabe. *Pediatr Dermatol*. julho de 2022;39(4):606–8.

[15] Havele SA, Khurana MC, McMahon P, Murthy AS, Perman MJ, Treat JR. 15. Safety of dupilumabe in a 5-month-old infant with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. março de 2022;39(2):291–4.

[16] Votto M, Delle Cave F, De Filippo M, Marseglia A, Marseglia GL, Brazzelli V, et al. 16. Rapid response to dupilumabe treatment in children with moderate-to-severe atopic dermatitis: A case series. *Pediatr Allergy Immunol*. janeiro de 2022;33 Suppl 27(Suppl 27):31–3.

[17] Da J, Ali K, Lu K, Lou H, Qiu Y, Shan J, et al. 17. Off-label use of dupilumabe for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children aged below 6 years of age: a case series. Clin Exp Dermatol. fevereiro de 2022;47(2):423–5.

[18] Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. 18. Efficacy and safety of dupilumabe with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. novembro de 2020;83(5):1282–93.

[19] Kavak A, Aydoğmuş Ç, Yılmaz K. 19. Dupilumabe combined with a short-term narrowband-ultraviolet B phototherapy in a pediatric case of severe atopic dermatitis. Turkderm Turk arch of derm and Venereol. 2022;56(1):39–41.

[20] Breuer K, Braeutigam M, Kapp A, Werfel T. 20. Influence of Pimecrolimus Cream 1% on Different Morphological Signs of Eczema in Infants with Atopic Dermatitis. Dermatology. 2004;209(4):314–20.

[21] Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, Von Kobyletzki L, Thomas K, et al. 21. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. Journal of Allergy and Clinical Immunology. dezembro de 2013;132(6):1337–47.

[22] Nota técnica número 925 <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2022/06/DUPILUMABE-DUPIXENT%C2%AE-PARA-TRATAMENTO-EM-PACIENTE-COM-DERMATITE-ATOPICA-GRAVE-PREVIAMENTE-TRATADA-COM-ANTIALERGICOS-E-CORTICOIDES.pdf>

[23] RESOLUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 571, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2023 https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2023/res0571_10_02_2023.html

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

Anais Brasileiros de Dermatologia is the official peer-reviewed scientific journal of the Brazilian Society of Dermatology (Sociedade Brasileira de Dermatologia - SBD) and publishes articles related to Dermatology and associated specialties. Founded in 1925, the journal has been uninterruptedly published since then. ABD follows the [Ethical Guidelines of the Committee on Publication Ethics](#); the [Code of Ethics of the American Educational Research Association](#); the [Code of Good Scientific Practices of FAPESP](#); and the guidelines of the [Council of Science Editors](#).

The journal is divided into the following sections: Continuing Medical Education, Original Article, Review, Letter (subdivided into Tropical/Infectious and Parasitic Dermatology, Dermatopathology, Therapy, Clinical, and Research) and Correspondence.

Contributions can be sent to our electronic submission system: <https://www.editorialmanager.com/abd/>, in accordance with the Guidelines and Specifications described below.

Types of article

Manuscripts must be submitted through the online submission system, according to instructions.

The font used should be Times New Roman, size 12.

The journal publishes articles classified into the following categories:

Continuing Medical Education

Articles written by invitation, aiming at updating the readers' knowledge. Uninvited authors who are interested in collaborating with this section should contact the Editorial Team before submitting their work, to discuss interest, feasibility and to receive detailed information about this type of article.

The manuscript must have a maximum of 6,000 words and 12 illustrations. It is mandatory to provide updated bibliographic references, and a maximum of 100 references is suggested. It is recommended to divide the manuscript into sections, for instance: Introduction, Background; Epidemiology; Etiopathogenesis; Clinical Aspects; Classification; Clinical, Laboratory and Differential Diagnosis; Evolution; Prognosis; Treatment. The abstract must have a maximum of 250 words.

ANEXO B – CHECKLIST JBI PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Assessor:	Date of Appraisal:	Record Number:
Study Author:	Study Title:	Study Year:

Internal Validity	Choice - Comments/Justification	Yes	No	Unclear	N/A
-------------------	---------------------------------	-----	----	---------	-----

Bias related to selection and allocation

1	Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Was allocation to treatment groups concealed?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Were treatment groups similar at the baseline?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bias related to administration of intervention/exposure

4	Were participants blind to treatment assignment?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Were those delivering the treatment blind to treatment assignment?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bias related to assessment, detection and measurement of the outcome

7	Were outcome assessors blind to treatment assignment?		Yes	No	Unclear	N/A
	Outcome 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8	Were outcomes measured in the same way for treatment groups?		Yes	No	Unclear	N/A
	Outcome 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9	Were outcomes measured in a reliable way		Yes	No	Unclear	N/A
	Outcome 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Outcome 7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bias related to participant retention

10	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analysed?					
-----------	---	--	--	--	--	--

11	Were participants analysed in the groups to which they were randomized?					
	Outcome 1		Yes	No	Unclear	N/A
	Result 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12	Was appropriate statistical analysis used?					
	Outcome 1		Yes	No	Unclear	N/A
	Result 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13	Was the trial design appropriate and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	Yes	No	Unclear	N/A
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include: Exclude:

Seek Further Info:

Comments:

ANEXO C – CHECKLIST JBI PARA ESTUDOS DE COORTE

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer _____, Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

ANEXO D – CHECKLIST JBI PARA RELATOS DE CASO

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

ANEXO E – CHECKLIST JBI PARA SÉRIE DE CASOS

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer _____, Date _____

Author _____, Year _____, Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info