



Universidade do Algarve  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Farmacoterapia da Hidradenite Supurativa**

**Érica Sofia Fonseca Cunha**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição**

2024





Universidade do Algarve  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Farmacoterapia da Hidradenite Supurativa**

**Érica Sofia Fonseca Cunha**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição**

2024



# Farmacoterapia da Hidradenite Supurativa

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

Érica Sofia Fonseca Cunha

Faro, setembro de 2024

**Copyright**© 2024 Érica Sofia Fonseca Cunha

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*



## **Agradecimentos**

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão e reconhecimento a todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para o desenvolvimento deste processo de aprendizagem:

- Ao **Professor Doutor Jaime Conceição**, por gentilmente aceitar ser meu orientador nesta Dissertação. Agradeço pelo vasto conhecimento, pelas críticas construtivas, sugestões valiosas e, acima de tudo, pela sua constante disponibilidade, preocupação e pelas palavras de encorajamento que sempre ofereceu. Um verdadeiro exemplo de pessoa e profissional.

- Aos **Professores do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**, da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, que me ajudaram a crescer academicamente e profissionalmente de modo a construírem um futuro brilhante para a profissão farmacêutica.

- Às minhas **orientadoras de estágio** em farmácia hospitalar e comunitária, Dra. Joana Amaral e Dra. Ana Figueiredo, pelo exemplo dado ao destacar a importância da profissão farmacêutica e o seu papel essencial na sociedade e na promoção da saúde pública.

- Agradeço, de forma especial, aos **meus pais, Eloisa e Marcelo**, cujo apoio e dedicação foram essenciais para que eu conseguisse alcançar mais esta conquista.

- Agradeço aos **meus amigos e colegas de curso** e, especialmente, às amigas que construí afilhados e netos de curso, pela companhia ao longo destes cinco anos. Obrigada por me acolherem de braços abertos e por fazerem esta jornada valer muito mais a pena.

- Obrigada a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta jornada.



## Resumo

A hidradenite supurativa (HS) é uma doença da pele crónica, inflamatória, recorrente e debilitante do folículo piloso que geralmente surge após a puberdade. Manifesta-se principalmente nas áreas portadoras de glândulas apócrinas do corpo, mais comumente nas regiões das axilas, inguinais e anogenitais, através de nódulos dolorosos, abscessos, fístulas, tratos sinusais e cicatrizes. Devido à sua natureza recorrente, dor persistente, secreções desagradáveis e à presença frequente de outras condições de saúde, a HS possui um impacto significativo na qualidade de vida dos utentes, uma vez que afeta não apenas a saúde física, mas também aspetos sociais, psicológicos e sexuais.

A origem da HS encontra-se relacionada ao funcionamento comprometido da unidade pilosebácea-apócrina. Este distúrbio resulta na hiperqueratinização, obstrução, dilatação e rutura do folículo piloso, desencadeando uma resposta imunológica local o que leva à formação de lesões inflamatórias. Mutações genéticas que afetam a via de sinalização através da  $\gamma$ -secretase, atividade androgénica excessiva, variações hormonais durante o ciclo menstrual, inflamação sistémica, dietas ricas em hidratos de carbono, atrito da pele, sudorese intensa, tabagismo/nicotina e o uso de lítio são possíveis fatores desencadeantes da patologia.

Com base nas considerações anteriores, os objetivos desta Dissertação são os seguintes: i) abordar a classificação, incidência, prevalência e fisiopatologia da HS; ii) referir o algoritmo de tratamento, mencionando o grupo farmacoterapêutico, mecanismo de ação, indicação terapêutica, efeitos indesejáveis, contraindicações, interações medicamentosas e propriedades farmacocinéticas para os principais fármacos; iii) descrever as medidas não farmacológicas; e iv) indicar o papel do farmacêutico ao nível da farmacoterapia e gestão da patologia.

A HS permanece uma condição desafiadora a ser tratada, devido à diversidade das suas manifestações e à resposta aos fármacos disponíveis. O desenvolvimento de novas terapias biológicas e uma abordagem cada vez mais personalizada do tratamento, levando em conta as características específicas dos pacientes, são cruciais para o progresso no controlo da doença. Assim, a gestão multidisciplinar é relevante, tendo em vista a implicação psicológica e social da patologia. O farmacêutico auxilia na escolha da medicação, monitoriza os efeitos indesejáveis, assegura a adesão e o uso racional da farmacoterapia.

**Palavras-chave:** Hidradenite Supurativa; Fisiopatologia; Farmacoterapia; Medidas não farmacológicas; Farmacêutico.



## **Abstract**

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, inflammatory, recurrent and debilitating skin disease of the hair follicle that usually appears after puberty. It manifests itself mainly in the apocrine gland-bearing areas of the body, most commonly in the armpit, inguinal and anogenital regions, through painful nodules, abscesses, fistulas, sinus tracts and scars. Due to its recurrent nature, persistent pain, unpleasant secretions and the frequent presence of other health conditions, HS has a significant impact on patients' quality of life, as it affects not only physical health, but also social, psychological and sexual aspects.

The origin of HS is related to the impaired functioning of the pilosebaceous-apocrine unit. This disorder results in hyperkeratinisation, obstruction, dilation and rupture of the hair follicle, triggering a local immune response which leads to the formation of inflammatory lesions. Genetic mutations that affect the signalling pathway through  $\gamma$ -secretase, excessive androgenic activity, hormonal variations during the menstrual cycle, systemic inflammation, diets rich in carbohydrates, skin friction, intense sweating, smoking/nicotine and the use of lithium are all possible triggers of the condition.

Based on the above considerations, the objectives of this Dissertation are as follows: i) to discuss the classification, incidence, prevalence and pathophysiology of HS; ii) to refer to the treatment algorithm, mentioning the pharmacotherapeutic group, mechanism of action, therapeutic indication, undesirable effects, contraindications, drug interactions and pharmacokinetic properties for the main drugs; iii) to describe the non-pharmacological measures; and iv) to indicate the role of the pharmacist in terms of pharmacotherapy and management of the pathology.

HS remains a challenging condition to treat, due to the diversity of its manifestations and response to available drugs. The development of new biological therapies and an increasingly personalized approach to treatment, considering the specific characteristics of patients, are crucial for progress in controlling the disease. Therefore, multidisciplinary management is relevant, given the psychological and social implications of the disease. The pharmacist assists in the choice of medication, monitors undesirable effects, and ensures adherence and rational use of pharmacotherapy.

**Keywords:** Hidradenitis Suppurativa; Pathophysiology; Pharmacotherapy; Non-pharmacological measures; Pharmacist.



## Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	iii
Abstract.....	v
Índice.....	vii
Lista de Quadros.....	x
Lista de Abreviaturas.....	xi
1. Introdução.....	1
2. Hidradenite Supurativa.....	3
2.1. Contexto histórico.....	3
2.2. Definição.....	3
2.3. Epidemiologia.....	4
2.4. Fisiopatologia.....	5
2.5. Etiologia.....	7
2.5.1. Fatores genéticos.....	7
2.5.2. Fatores imunológicos.....	8
2.5.3. Fatores endócrinos.....	13
2.5.4. Fatores microbiológicos.....	14
2.5.5. Fatores ambientais.....	16
2.5.5.1. Obesidade.....	16
2.5.5.2. Hábitos tabágicos.....	16
2.6. Classificação.....	17
2.7. Manifestações Clínicas.....	20
2.7.1. Lesões individuais.....	20
2.7.2. Subtipos.....	21
2.7.3. Impacto na qualidade de vida e saúde mental.....	22
2.8. Diagnóstico.....	23
2.9. Evolução e prognóstico.....	24
2.9.1. Complicações.....	24
2.10. Comorbilidades associadas.....	25

3. Farmacoterapia da Hidradenite Supurativa .....	25
3.1. Algoritmo de Tratamento .....	25
3.1.1. Tratamento tópico .....	28
3.1.2. Tratamento sistêmico .....	30
3.1.2.1. Antibióticos .....	30
3.1.2.2. Retinoides .....	34
3.1.2.3. Antiandrogênios .....	35
3.1.2.4. Imunossupressores e imunomoduladores .....	40
3.1.3. Tratamento injetável local .....	46
3.1.4. Fármacos em ensaios clínicos .....	47
3.1.5. Novas abordagens terapêuticas .....	49
4. Medidas Não Farmacológicas .....	50
4.1. Cirurgia .....	50
4.1.1. Incisão e drenagem .....	51
4.1.2. Cirurgia Plástica e Reconstructiva .....	51
4.1.3. Deroofing .....	53
4.2. Terapias baseadas em princípios físicos .....	53
4.2.1. Tratamento cirúrgico com laser dióxido de carbono (CO <sub>2</sub> ) .....	53
4.2.2. Outras terapias .....	55
4.3. Dieta e atividade física .....	55
4.4. Apoio psicológico .....	57
5. Papel do Farmacêutico .....	58
6. Conclusão .....	63
Referências bibliográficas .....	65

## Lista de Figuras

Figura 2.1. Características histológicas típicas da HS. Adaptado de (4). .....	6
Figura 2.2. Ilustração das vias de ativação da patogênese da Hidradenite supurativa. Adaptado de (2). .....	10
Figura 2.3. Patogenicidade da Hidradenite Supurativa. Adaptado de (35). .....	13
Figura 2.4. Exemplos das três fases da classificação original de Hurley. Adaptado de (47)...	18
Figura 2.5. Classificação de Hurley aprimorado. Adaptado de (48). .....	19
Figura 3.1. Estrutura química da clindamicina. Adaptado de (64). .....	28
Figura 3.2. Estrutura química do resorcinol. Adaptado de (67). .....	29
Figura 3.3. Estrutura química da doxiciclina Adaptado de (69). .....	30
Figura 3.4. Estrutura química da rifampicina. Adaptado de (71). .....	31
Figura 3.5. Estrutura química da dapsona. Adaptado de (73). .....	32
Figura 3.6. Estrutura química da acitretina. Adaptado de (79). .....	34
Figura 3.7. Estrutura química do acetato de ciproterona. Adaptado de (83). .....	36
Figura 3.8. Estrutura química da metformina. Adaptado de (86). .....	37
Figura 3.9. Estrutura química da finasterida. Adaptado de (92). .....	38
Figura 3.10. Estrutura química da espironolactona. Adaptado de (95). .....	39
Figura 3.11. Estrutura química da ciclosporina. Adaptado de (98). .....	41

## **Lista de Quadros**

Quadro 2.1. Citocinas envolvidas na Hidradenite Supurativa e respetiva função. Adaptado de (32). .....	11
Quadro 2.2. Bactérias comumente encontradas na doença da Hidradenite Supurativa. Adaptado de (41). .....	15
Quadro 3.1. Farmacoterapia da Hidradenite Supurativa com base na severidade da doença. .	27

## Lista de Abreviaturas

**AMP** - Péptidos antimicrobianos

**AMPc** - Monofosfato de adenosina cíclico

**APH1** - *Anterior Pharynx Defective 1*

**APH1** - Faringe anterior defeituosa 1

**BTX** - Toxina botulínica

**CD** - Células dentríticas

**CDLQI** - *Children's DLQI*

**CO<sub>2</sub>** - Dióxido de carbono

**DAMP** - Padrões moleculares associados a danos celulares

**DDS** - Diaminodifenilsulfona

**DHEA** - Dehidroepiandrosterona

**DHT** - 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona

**DLQI** - *Dermatology Life Quality Index*

**EMA** - *European Medicines Agency*

**EUA** - Estados Unidos da América

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**FOXO1** - Forkhead box O1

**FSH** - Hormona folículo-estimulante

**G6PD** - Glucose-6-fosfatodesidrogenase

**GLUT4** - Transportador de glicose 4

**GM-CSF** - Fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos

**GSA** - Eixo intestino-pele

**HiSCR** - *Hidradenitis suppurativa clinical response*

**HOCl** - Ácido hipocloroso

**HS** - Hidradenite supurativa

**HSPGA** - *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*

**IFN- alfa** - Interferão alfa

**IGF-1** - Fator de crescimento semelhante à insulina-1

**IgG1** - Imunoglobulinas G1

**iHS4** - *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*

**IL** - Interleucina

**JAK** - *Janus Kinase*

**LH** - Hormona luteinizante

**LIP** - Luz intensa pulsada

**LPS** - Lipopolissacáridos

**mHSS** - *Modified Hidradenitis Suppurativa Score*

**MIBHS** - *Mandatory Indications for Surgery in Hidradenitis Suppurativa*

**MMP** - Metaloproteinases matriciais

**MRP-8** - Fator inibitório da migração

**mTOR** - Alvo da rapamicina em mamíferos

**NAD** - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo

**NCSTN** - Nicastrina

**Nd:YAG** - *Neodymium:yttrium aluminum garnet*

**NF-kB** - Fator nuclear kappa B

**PAMP** - Padrões moleculares associados a agentes patogénicos

**PDE4** - Fosfodiesterase-4

**PDT** - Terapia fotodinâmica

**PSENEN** - *Presenilin Enhancer 2*

**QVRS** - Qualidade de vida relacionada com a saúde

**RF** - Radiofrequência

**SAPHO** – Sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte

**STATS** - Transdutores de sinal e os ativadores das proteínas de transcrição

**STEPP** - *Peeling* eletrocirúrgico

**TAC** - Terapia de aceitação e comprometimento

**TCC** - Terapia cognitivo-comportamental

**TH1** - Células T auxiliares 1

**TH17** - Células T auxiliares 17

**TLR** - Recetores do tipo toll

**TNF-alfa** - Fator de necrose tumoral alfa

**TNF-beta** - Linfotoxina

## 1. Introdução

A hidradenite supurativa (HS) é uma doença da pele crónica, inflamatória, recorrente e debilitante do folículo piloso que geralmente surge após a puberdade. Manifesta-se principalmente nas áreas portadoras de glândulas apócrinas do corpo, mais comumente nas regiões das axilas, inguinais e anogenitais, através de nódulos dolorosos, abscessos, fístulas, tratos sinusais e cicatrizes. Devido à sua natureza recorrente, dor persistente, secreções desagradáveis e à presença frequente de outras condições de saúde, a HS possui um impacto significativo na qualidade de vida dos utentes, uma vez que afeta não apenas a saúde física, mas também aspetos sociais, psicológicos e sexuais (1).

A oclusão folicular associada à inflamação e rutura subsequente das glândulas apócrinas constitui a base fisiopatológica da doença. A acumulação de queratina, suor e sebo facilita o desenvolvimento bacteriano e provoca uma resposta imunológica inadequada. A ativação dos neutrófilos e a secreção das citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-17 acentuam a inflamação e formam abscessos, túneis subcutâneos e cicatrizes (2-4).

A HS é frequentemente diagnosticada tardiamente. Os doentes geralmente passam sete anos em média sem receber um diagnóstico correto. Este facto deve-se porque os profissionais de saúde não reconhecem a doença, em vez disso, a HS é confundida com outras doenças da pele. Neste sentido, a não disponibilidade do diagnóstico adequado impede o início do tratamento apropriado com a evolução de sintomas e progressão da doença. Assim, mesmo após o diagnóstico, muitos pacientes recebem informações imprecisas sobre a doença e a sua terapêutica, o que resulta numa baixa adesão, resultados clínicos insatisfatórios, sofrimento físico e emocional e manifestações de descontentamento na adesão ideológica (5-7).

O farmacêutico desempenha um papel importante no apoio ao controlo da HS. Os farmacêuticos possuem formação técnico-científica robusta em farmacoterapia e controlo de doenças crónicas o que lhes permite ser fundamentais na triagem e gestão da HS. Adicionalmente, os farmacêuticos também poderão prestar serviços na área da terapia medicamentosa de modo a promover a adesão ao tratamento, educação, informação para os pacientes com HS e encaminhamento a outros profissionais de saúde. Em particular, menciona-se que os farmacêuticos hospitalares são capazes de supervisionar o progresso na terapêutica (8-10).

Com base nas considerações anteriores, os objetivos desta Dissertação são os seguintes:

- i) abordar a classificação, incidência, prevalência e fisiopatologia da HS; ii) referir o algoritmo de tratamento, mencionando o grupo farmacoterapêutico, mecanismo de ação, indicação terapêutica, efeitos indesejáveis, contraindicações, interações medicamentosas e propriedades farmacocinéticas para os principais fármacos; iii) descrever as medidas não farmacológicas; e iv) indicar o papel do farmacêutico ao nível da farmacoterapia e gestão da patologia.

Relativamente à metodologia, foi efetuada uma revisão da literatura, privilegiando-se os artigos científicos e as *guidelines*. A pesquisa iniciou-se no dia 1 de fevereiro de 2024 e terminou no dia 31 de julho de 2024.

## **2. Hidradenite Supurativa**

### **2.1. Contexto histórico**

A Hidradenite supurativa (HS) foi descrita pela primeira vez em 1854 por Aristide Verneuil, um cirurgião francês. A princípio, acreditava-se que estava ligada às glândulas sudoríparas, mas a ligação específica com as glândulas apócrinas só foi confirmada em 1921. Em 1955, Shelley realizou pesquisas sobre a obstrução da pele axilar e determinou que a principal questão na HS era a obstrução dos ductos das glândulas sudoríparas apócrinas por queratina. Mais tarde, em 1990, Yu e Cook MG validaram que a obstrução dos folículos pilosos era a característica mais comum da HS e possivelmente o primeiro sintoma, apoiando os achados de Kligman e Plewig em 1975. Também se relacionou a HS à acne conglobata, à foliculite do couro cabeludo e, posteriormente, aos cistos pilonidais, classificando-os como um "tetrado folicular" e alterando o nome da doença para "acne inversa" (11).

### **2.2. Definição**

*Hidros* que significa “suor”, *Aden* que significa “gla” e *Supurativo* que significa “com pus”. No entanto, é um distúrbio da unidade folicular e não das glândulas sudoríparas (12).

A HS é uma condição crônica da pele que se caracteriza pela aparência de nódulos subdérmicos dolorosos recorrentes, abscessos, tratos sinusais exsudativos, peculiarmente situados nas áreas onde a pele dobra, sendo estas as características únicas da doença (13, 14).

O Simpósio Internacional de Pesquisa sobre HS, realizado em Dessau de 30 de março a 2 de abril de 2006, estabeleceu a seguinte definição da doença: *Hidradenitis suppurativa* é uma condição de pele crônica, inflamatória e recorrente que afeta principalmente os folículos pilosos terminais. Normalmente emerge após a puberdade e manifesta-se através de lesões dolorosas, profundamente inflamadas em regiões do corpo com glândulas apócrinas, mais frequentemente observadas nas áreas axilares, inguinais e anogenitais (14).

### 2.3. Epidemiologia

Nos países ocidentais, a prevalência global de HS varia de 0,053% a 4,1%. O menor valor de prevalência é baseado num estudo retrospectivo nos Estados Unidos através dos bancos de dados de cuidados de saúde (15).

A doença é ainda caracterizada por ser uma entidade pouco reconhecida e por isso, tem um significativo atraso de cerca de 12 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico. A prevalência é um número ainda em debate. As taxas estimadas são de 0,00033% até 4% (16, 17).

Na Europa, dois estudos relataram uma prevalência muito mais elevada de 1 a 4% numa população feminina adulta jovem na Dinamarca. As discrepâncias entre os estudos europeus e americanos podem dever-se a metodologias diferentes (16, 17).

Recentemente, um estudo português de base hospitalar a nível nacional revelou uma prevalência de HS de 0,075% aos 15 anos, mas incluiu apenas doentes que procuraram os serviços de saúde, indicando que a HS pode estar fortemente subdiagnosticada e, na sua maioria, subtratada. Os autores referiram uma tendência crescente na taxa de incidência hospitalar de HS. Este estudo teve como objetivo medir a frequência de internamentos por HS nos hospitais públicos portugueses, durante um período de 15 anos, de forma a estimar a proporção de doentes que procuraram os serviços de saúde. Pode ainda estimar-se que mais de 90% das pessoas afetadas por HS na comunidade poderão não procurar cuidados médicos e/ou ser identificadas e tratadas pelo sistema de saúde. Por conseguinte, o estudo refere que devem ser concebidas e implementadas em toda a Europa estratégias para aumentar o seu reconhecimento precoce e o seu diagnóstico correto na comunidade, dirigidas tanto aos profissionais de saúde como à população em geral. Deverão ainda ser efetuados mais estudos, nomeadamente combinando dados da comunidade e dos hospitais, a fim de apoiar ou refutar resultados atuais (17).

Um estudo de coorte retrospectivo realizado nos EUA descobriu que a incidência anual da HS foi de 11,4 casos por 100.000 habitantes em 2015–2016, enquanto a média anual para 2006 – 2016 era um terço menor. Os dados de 1968–2008 mostram uma incidência anual de 6 por 100.000 habitantes. Isso sugere que a incidência da HS aumentou no decorrer das últimas décadas. No entanto, é mais provável que esse aumento seja explicado pela conscientização e relatórios adicionais de casos do que um aumento real no número de pessoas com a doença. A incidência da HS entre os afro-americanos em comparação com os caucasianos foi 2,5 (15).

A idade de início varia entre a segunda e a quinta década, com uma maior frequência entre os 18 e 29 anos. No entanto, também tem sido relatada em crianças e após a menopausa em mulheres. As mulheres desenvolvem a doença numa idade média de início significativamente mais jovem que os homens: 19 versus 23 anos. É um facto que cerca de 2% dos casos ocorrem antes dos 11 anos de idade (15, 17).

A prevalência da HS parece ser significativamente mais elevada nas mulheres, com rácios de mulheres e homens que variam entre 2,5:1 e 4:1. Este rácio diminui nos doentes mais velhos, uma vez que existe um declínio da prevalência nas mulheres após os 55 anos de idade não sendo muito evidente nos homens, o que poderá refletir alterações hormonais devidas à menopausa (15).

Os locais mais frequentemente afetados são a virilha as mamas na parte anterior do tronco nas mulheres e a região glútea nos homens. Em casos excepcionais, como as áreas retro auriculares e do peito, os homens são tipicamente abordados com cistos pilonidais associados e acne, enquanto o local das lesões axilares tem uma distribuição igual nos dois sexos (15).

#### **2.4. Fisiopatologia**

Foram alcançados importantes progressos na compreensão do desenvolvimento da HS. Fatores como a influência genética e ambiental, as escolhas de estilo de vida, o estado hormonal e a microbiota desempenham coletivamente um importante papel nos desencadeamentos da ativação imunitária em torno dos folículos pilosos que causam hiperqueratose no infundíbulo (18).

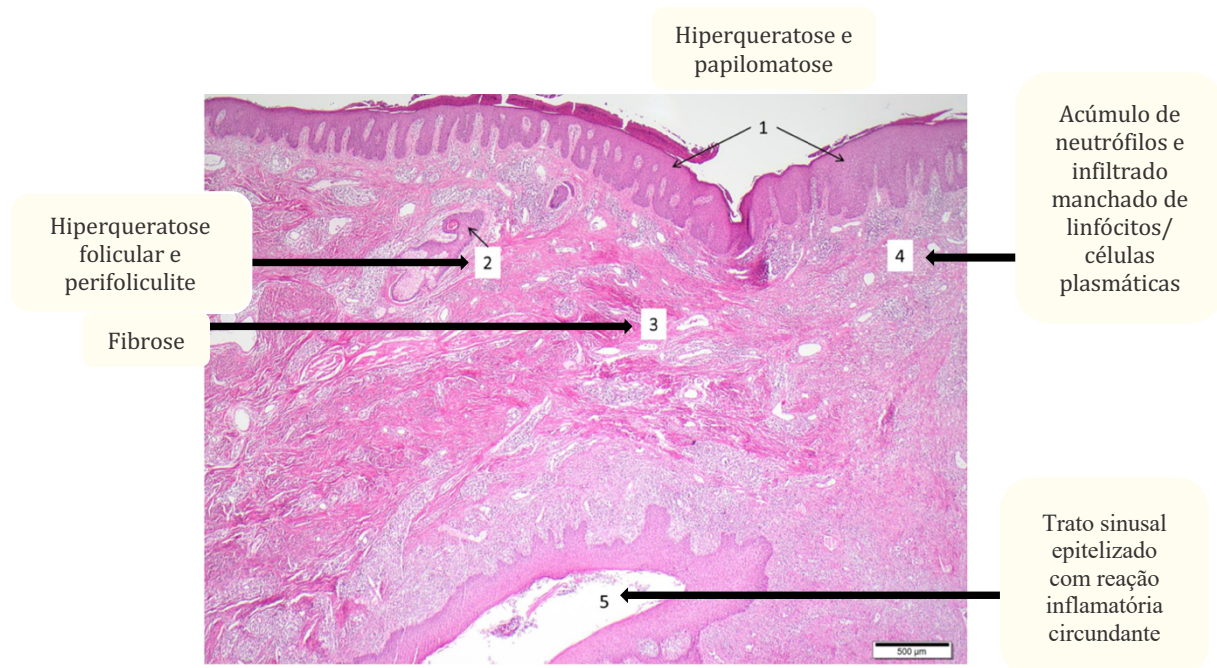
A estase e a obstrução folicular são os resultados destas alterações no sistema imunitário. O crescimento bacteriano nas dobras cutâneas geralmente aumenta a ativação imunológica. As células imunológicas, incluindo o sistema imunológico adaptativo (por exemplo, células T [TH]1 auxiliares, células TH17) e inato (por exemplo, macrófagos e granulócitos), libertam citocinas pró-inflamatórias de forma a ativar as células teciduais e aumentar a infiltração e inflamação. As características clínicas comuns da HS, como infeção bacteriana e hiperqueratose folicular, ainda não são totalmente compreendidas (18).

Anteriormente, acreditava-se que a inflamação das glândulas apócrinas fosse a principal responsável pela patogénese da doença. No entanto, novos dados demonstram que 95% das primeiras lesões HS apresentam hiperqueratose folicular da unidade pilossebácea apócrina sendo este o fator desencadeante (18). As glândulas apócrinas são responsáveis por drenar o suor e

sebo através de ductos que passam pelos folículos pilosos, já as glândulas sebáceas secretam sebo.

Estudos confirmam que não existe uma relação direta significativa entre a HS e as glândulas sudoríparas. Em vez disso, a glândula sudorípara pode ser um “espetador inocente” pouco frequente, principalmente envolvido devido à distribuição anatômica da doença. Existem duas razões para a maior frequência de envolvimento das glândulas sudoríparas. Em primeiro lugar, as glândulas apócrinas podem ser quantitativamente mais abundantes do que as glândulas écrinas devido a uma amostragem limitada. Em segundo lugar, o maior envolvimento é concebível devido à interação da resposta inflamatória disfuncional com estímulos não específicos das glândulas sudoríparas. A primeira hipótese é mais viável e a mais provável (19).

A HS inicia com a hiperqueratose e hiperplasia do epitélio infundibular, acompanhada de infiltração de células imunes ao redor dos vasos sanguíneos e folículos pilosos. Estas alterações no epitélio infundibular levam à oclusão dos folículos pilosos, o que causa a extrusão do conteúdo folicular, incluindo queratina e a proliferação de bactérias, para a derme circundante. Este acontecimento causa uma inflamação secundária nas glândulas apócrinas que poderá piorar a doença, ativando o sistema imunológico inato que resulta numa forte resposta quimiotática de neutrófilos e linfócitos, contribuindo para a formação de nódulos inflamatórios subcutâneos. A **Figura 2.1** representa características histológicas típicas da HS cuja amostra foi adquirida através de uma biópsia por punção da região glútea (2-4).



**Figura 2.1.** Características histológicas típicas da Hidradenite Suppurativa. Adaptado de (4).

## 2.5. Etiologia

### 2.5.1. Fatores genéticos

A primeira pesquisa sobre fatores genéticos na HS foi publicada por Fitzsimmons e Guilbert em 1985 (18).

A importância dos fatores genéticos na HS é destacada através de estudos que demonstraram aproximadamente cerca de 35% a 40% dos pacientes com HS possuem um histórico familiar positivo de HS (13, 20).

Os genes mutados que impulsionam o desenvolvimento do HS são multifatoriais (2). No entanto, as mutações no complexo  $\gamma$ -secretase são encontradas principalmente em casos familiares e responsáveis pela maioria das mutações. Estas mutações ocorrem em cerca de 6,4% de um estudo coorte, ou seja, são relativamente incomuns (20).

As subunidades transmembranares que compõem o complexo enzimático  $\gamma$ -secretase incluem presenilina, nicastrina (NCSTN), *anterior pharynx defective 1* (APH1) e cofator enhancer *presenilin enhancer 2* (PSENEN). Os genes APH1A/APH1B, PSENEN, PSEN1/PSEN2 e NCSTN são responsáveis pela formação dessas subunidades. Estes genes são essenciais para a maturação dos folículos pilosos e pelo funcionamento do sistema imunológico (20). Mais de 140 proteínas do tipo I da membrana, que incluem caderinas e Notch, são clivadas pela  $\gamma$ -secretase (21).

A via de sinalização Notch precisa de ser clivada pelo complexo  $\gamma$ -secretase para que ocorra transdução de sinal. Uma vez ativa, o Notch entra no núcleo e trans ativa a expressão de genes envolvidos na diferenciação e proliferação epidérmica e folicular (21).

As alterações na sinalização Notch podem também resultar da inativação genética da  $\gamma$ -secretase que facilita a clivagem de proteínas de membrana. Em modelos animais, tanto a deficiência de  $\gamma$ -secretase quanto a inibição de Notch produzem um fenótipo compatível com a HS em humanos, com queratinização folicular anormal, hiperplasia epidérmica, formação de cistos e ausência de glândulas sebáceas (21).

A deficiência na via de sinalização Notch, que possui um papel fundamental na manutenção da bainha radicular interna e externa do folículo piloso e dos apêndices cutâneos, resulta na conversão dos folículos pilosos em quistos epidérmicos enriquecidos com queratina, que comprometem a homeostase das glândulas apócrinas e leva à estimulação da imunidade inata mediada por recetores do tipo toll (TLR), apoiando e mantendo a inflamação crónica. Os TLR possuem um papel importante na ativação do sistema imune inato da pele e a sua expressão

é aumentada nos macrófagos e nas células dendríticas (CD) nas lesões de HS. Os TLR interagem com ligandos específicos, tais como padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMP), lipopolissacárido (LPS) e padrões moleculares associados a danos celulares (DAMP), ativando a via NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa B) o que levará à produção de vários mediadores imunitários antimicrobianos envolvidos na resposta inflamatória (22).

A alteração dos TLR nos macrófagos e nas CD induz uma maior libertação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias como o TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa), o IFN-alfa (interferão alfa), a IL (interleucina) 1 beta, a IL-6 e a IL-8, estimulando a ativação das CD. Estas CD ativadas promovem a ativação do sistema imunitário adaptativo, induzindo a proliferação de células T, com expansão dos subconjuntos de células Th1 (células T auxiliares 1) e Th17 (células T auxiliares 17), que contribuem para aumentar a libertação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-17, IL-23 e TNF-alfa. Isto, por sua vez, cria um ciclo de *feedback* positivo no qual o TNF-alfa é uma citocina integral que propaga o ciclo inflamatório crónico no contexto da HS (22).

Esta via de sinalização Notch poderá ser responsável pela prevenção da diferenciação e o crescimento dos queratinócitos, por sua vez, a ausência de um dos genes que funcione corretamente, poderá levar à diferenciação e crescimento anormal de queratinócitos com consequente hiperqueratose (2, 3).

Estudos efetuados na mutação NCSTN foram relacionados à diminuição da expressão de um microRNA conhecido como miR-30a-3p. miR-30a-3p que também diminui a expressão de RAB31, que está ligada à diferenciação anormal de queratinócitos. Casos esporádicos de HS mostraram alterações genéticas que consistiam nos polimorfismos do único nucleótido nos genes que codificam TNF e ao semelhante recetor toll 4 (2, 23).

### **2.5.2. Fatores imunológicos**

Estudos descobriram que, em comparação com os homens, as mulheres produzem mais células T, o que significa que existem mais células T no sistema imunitário das mulheres. Além disso, as mulheres possuem mais células B, enquanto os homens possuem mais monócitos e células *natural killer*. Em geral, as mulheres parecem ter respostas imunitárias inatas mais fortes (24). Este facto poderá ser o resultado de fatores intrínsecos. A dosagem do cromossoma X, as hormonas e os genes com diferença entre os sexos também poderão ser potenciais contribuintes nas vias imunitárias, destacando os possíveis impactos na tendência imunitária feminina (24).

Uma hiperplasia epidérmica e intrusão nos componentes dérmicos, juntamente com infiltração elevada de várias células imunes, foram observadas associadas a vários estágios da progressão da doença de HS (25).

Os estudos de Witte-Handel *et al.* (26), demonstraram que a cascata inflamatória e a remodelação da matriz extracelular podem ser agravadas através da combinação de várias citocinas com fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais e partículas biológicas em massa. Os inflamassomas são um grupo de proteínas que reagem a estímulos. A sua ativação leva à produção e libertação das citocinas pró-inflamatórias que ocorrem quando os quistos e os folículos pilosos se rompem e libertam o conteúdo na derme (25, 27). Por outro lado, as citocinas contribuem para a inflamação primária e prolongada da HS (25).

O inflamassoma é responsável por controlar a morte e a reparação dos tecidos através da ativação da cascata pró-inflamatória. Para além disso, desempenha o papel de libertar caspase-1, que altera a forma inativa da IL-1 para a forma ativa da IL-1 beta (2).

A exposição a IL1 $\beta$ , IL17, IL19, IL22, IL24, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  a fibroblastos e queratinócitos resultou na indução de MMP3, CXCL1 e IL6 nos fibroblastos e MMP10 e CXCL1 nos queratinócitos. Mas outras citocinas, como IL17 e TNF-alfa, também foram capazes de induzir essas citocinas e quimiocinas em fibroblastos e queratinócitos (2).

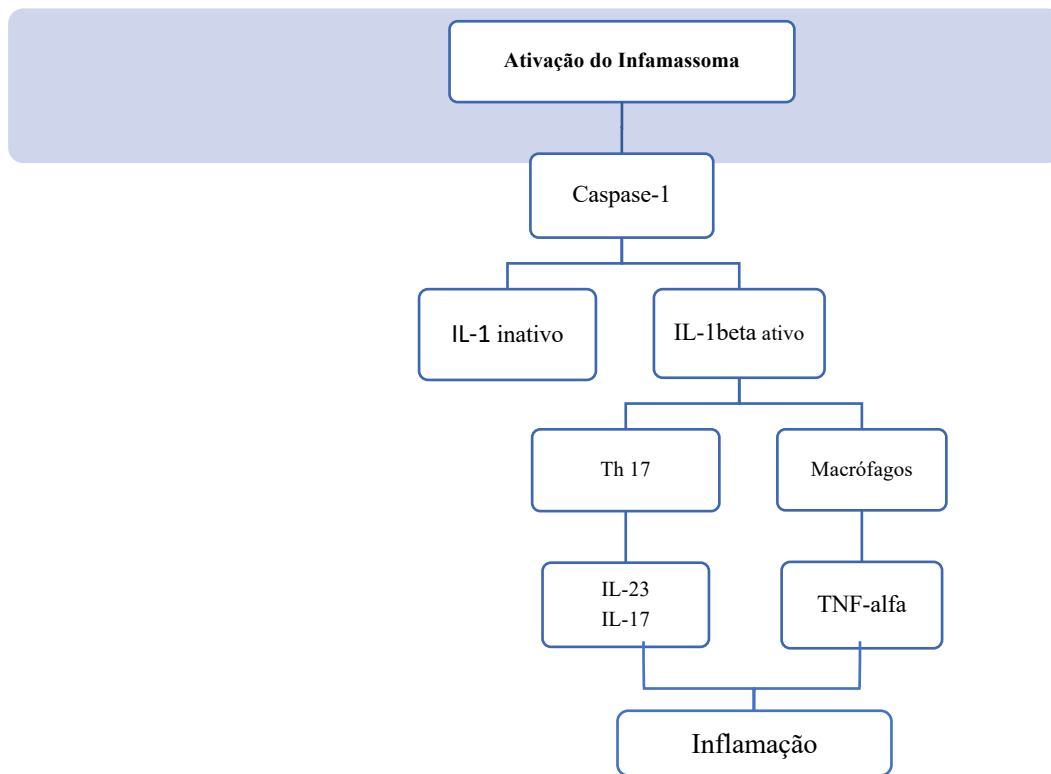
A família IL-17 inclui vários membros, nomeadamente IL-17A, IL-17C, IL-17E e IL-17F. A IL-17A e a IL-17F que são frequentemente co expressas e segregadas predominantemente por um subconjunto de células T auxiliares CD4<sup>+</sup>, designadas células Th17, mas também, embora em menor grau, por outros tipos de células, como as células T CD8<sup>+</sup> (Tc17) (28).

A sobre ativação dos macrófagos e das células Th17 leva ao aumento da libertação de IL-23, fator de necrose tumoral TNF-alfa e IL-17. Os níveis de TNF-alfa e IL-17 estão diretamente correlacionados com a gravidade da doença. A **Figura 2.2** ilustra a ativação do inflamassoma (2).

As células imunes, células endoteliais, queratinócitos e fibroblastos respondem de forma semelhante ao IL1 $\beta$ , de forma a regular moléculas relacionadas à remodelação da matriz extracelular, migração de neutrófilos e fabricação de quimiocinas imunomoduladoras (25, 26).

As moléculas de interleucina-1 (IL-1), IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , são citocinas pró-inflamatórias prototípicas que atuam através da ligação ao seu recetor comum de IL-1, constituído por IL-1R1 e IL-1R3 (também designado por proteína acessória de IL-1R), que inicia sinais a jusante que culminam em processos inflamatórios (29).

O aumento da produção de várias metaloproteínas matriciais (MMP), como MMP3, MMP10 e enzimas ADAM12 (enzimas contendo uma disintegrina e uma metaloproteínase), inibidores de protease, como Serpin A1, e componentes da matriz, como colágeno Tipo-III $\alpha$ 1 (COL3A1), COL10A1, foram associados à remodelação da matriz extracelular pela IL1 $\beta$  (25).



**Figura 2.2.** Ilustração das vias de ativação da patogênese da Hidradenite Supurativa. Adaptado de (2).

A ativação local do complemento na lesão poderá resultar da ativação de C5a (complemento), uma anafilatoxina que atrai células e macrófagos para o local (25, 30).

Em 2018 foi realizado um estudo com 54 pacientes com HS e 14 pacientes sem a doença, Kanni *et al* (31). Os pacientes com HS apresentaram níveis séricos mais altos de C5a e C5b-9. Além disso, existe a possibilidade de que os péptidos antimicrobianos (AMP) tenham um papel na HS relacionada com sistema imunológico inato (30).

A libertação de bactérias e restos de queratina também são responsáveis pela ativação das células T e B, o que resulta em nódulos e abscessos inflamados. A presença de células B e de plasmócitos, em particular, aumenta à medida que as lesões de HS progredem de acordo com o estágio (30). O **Quadro 2.1** representa as importantes citocinas envolvidas na doença e a sua respetiva função.

**Quadro 2.1.** Citocinas envolvidas na Hidradenite Supurativa e respetiva função. Adaptado de (32).

Citocinas	Função
<b>IL-1</b>	Citocina pró-inflamatória fundamental para a regulação da resposta imunitária. Está envolvida na promoção de fatores de adesão, termorregulação, metabolismo e homeostasia.
<b>IL-10</b>	Citocina anti-inflamatória envolvida na cicatrização de feridas e na supressão de ativadores do sistema imunitário.
<b>IL-17</b>	Estimula os linfócitos T envolvidos na ativação e mobilização de neutrófilos. A ativação da IL-17 também está relacionada com várias doenças inflamatórias.
<b>IL-23</b>	Ativador dos linfócitos T CD4+ para induzir a inflamação. Especificamente, aumenta as células T helper tipo 17 (Th17) responsáveis pela inflamação em várias doenças autoimunes.
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Citocina pró-inflamatória com uma variedade de papéis que envolve a regulação das células imunitárias e vários estados de doença inflamatória e autoimune.

Os recetores de IL-17 estão presentes em vários tipos de células em múltiplos tecidos. Após a ligação entre o ligando e o recetor, inicia-se a transcrição tecido-específica de genes para uma série de diferentes citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e MMP. Para além deste conjunto de efeitos inflamatórios, a IL-17 exerce o seu maior potencial inflamatório através da capacidade de recrutamento de células imunitárias e de ações sinérgicas com citocinas pró-inflamatórias como o TNF, a IL-1 $\beta$ , o IFN $\gamma$ , o fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e a IL-23 (33).

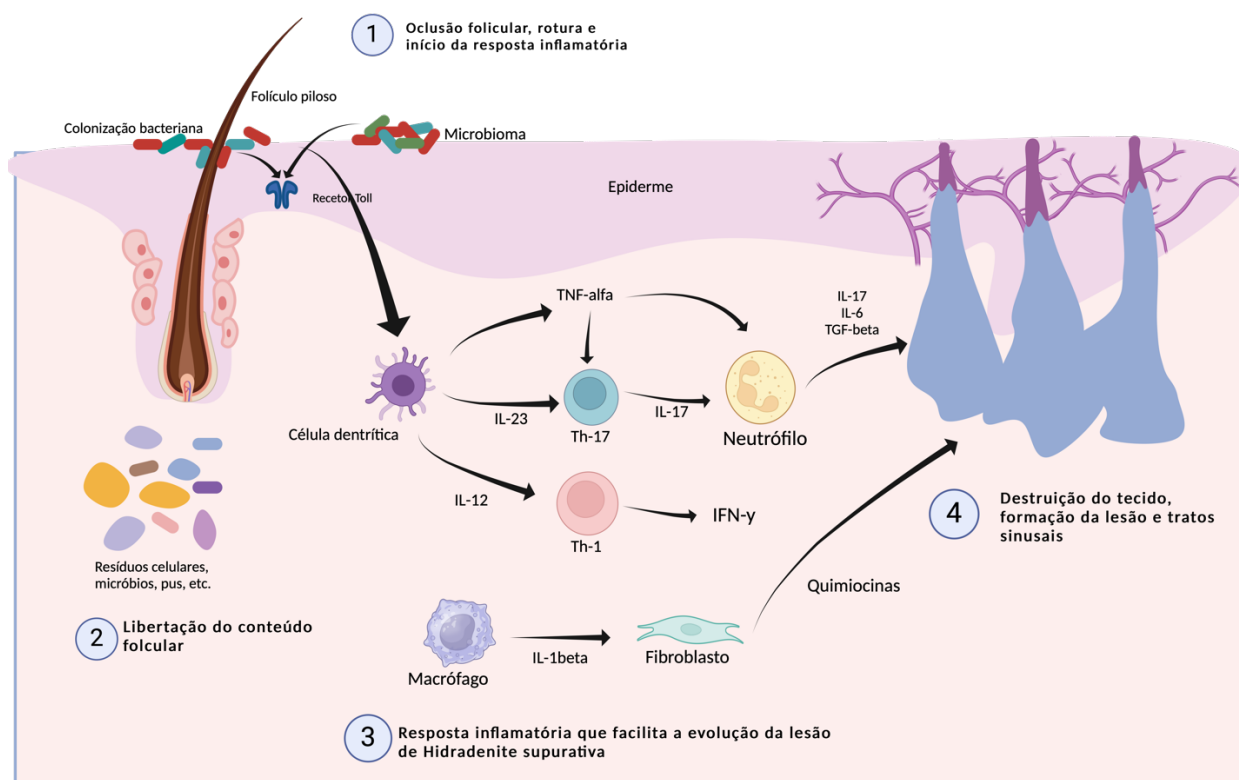
A IL-17C é expressa pelas células epiteliais, incluindo os queratinócitos, em resposta aos recetores do tipo TLR e à ativação de citocinas. Além disso, a IL-17E, também conhecida como IL-25, pode ser produzida por queratinócitos e células endoteliais e desempenha um papel predominantemente na indução de respostas imunitárias Th2. Por conseguinte, as citocinas IL-17 exercem uma multiplicidade de efeitos pró-inflamatórios, incluindo a quimiotaxia de monócitos e neutrófilos na pele, o recrutamento de células Th17 e mieloides, e aumentos adicionais na produção de IL-17 e infiltrações de células imunitárias nas lesões de HS, num ciclo inflamatório de alimentação (28).

A IL-23 é um membro pró-inflamatório da superfamília de citocinas IL-12, com a capacidade de aumentar a produção de células Th17. É secretada principalmente por células dendríticas e macrófagos ativados em tecidos periféricos, como a pele. Vários estudos indicam que a IL-23 é um mediador central na regulação da inflamação celular. Uma vez que a IL-17 é considerada uma citocina chave na inflamação da HS, a IL-23 e a IL-12 são consideradas alvos promissores no futuro tratamento de várias doenças autoimunes, incluindo a HS (33).

As quinases da família Janus Kinase (JAK) incluem JAK1, JAK2, JAK3 e a quinase de proteína tirosina não-recetora TYK2. Os sinais das citocinas IL-2R, IL-4R, IL-5R, IL-6R, IL-13R e interferões do tipo I ativam as JAK, que subsequentemente ativam os transdutores de sinal e os ativadores das proteínas de transcrição (STATS). Após a ativação, as STATS entram no núcleo para se ligarem a locais de regulação da transcrição de genes alvo e induzirem a inflamação. Os sinais das citocinas IL-23, IL-12 e interferões de tipo I ativam a tirosina quinase (TYK) 2. Além disso, a quinase associada ao recetor de IL-1 (IRAK) 4 funciona a jusante de múltiplos recetores de células imunitárias inatas, como os recetores do tipo TLR e os IL-1Rs (33).

A família IL-1 é constituída por um grande grupo de citocinas, que partilham parcialmente uma estrutura molecular, um modo comum de ligação ao recetor e uma via de sinalização semelhante. A principal função da família IL-1 é responder a PAMP ou DAMP. A família engloba 11 citocinas e 10 recetores, com um modo de ação e transmissão de sinais que ainda não foram totalmente elucidados (34).

Dentro da família de citocinas IL-1, sete membros exercem efeitos agonistas nos seus recetores (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$ ), e há quatro membros com efeitos antagonistas, como o antagonista do recetor de IL-1 (IL-1Ra), o antagonista do recetor de IL-36 (IL-36Ra), IL-37 e IL-38. Todos os membros, embora em graus variáveis, são moléculas-chave na mediação de várias respostas imunológicas, orquestrando principalmente a imunidade inata e fazendo a ponte entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa (34). A **Figura 2.3** representa de forma simplificada o processo de patogenicidade da HS (34).



**Figura 2.3.** Patogenicidade da Hidradenite Supurativa. Adaptado de (35).

### 2.5.3. Fatores endócrinos

A HS encontra-se também associada ao desequilíbrio hormonal. A maioria dos pacientes com HS não demonstra hiperandrogenismo sistêmico, portanto, os efeitos da influência hormonal na HS poderão ser locais e não sistêmicos (36, 37). Esta relação foi relacionada através de observações em que se verificou que as mulheres possuem uma maior tendência a ter surtos de doenças associadas à menstruação. Contraceptivos orais combinados, espironolactona e outros agentes anti androgênicos demonstraram diminuir os surtos de HS entre as mulheres (37, 38).

Vários estudos associaram a HS à acne, hirsutismo e síndrome do ovário policístico, o que indica que os androgênios possuem um papel na doença (39). Para além disso, foram descritos casos que tiveram o novo início e a exacerbação dos sintomas do HS em pacientes com disforia de género submetidos a terapia suplementar com testosterona (39). Embora os androgênios possuam atividades imunossupressoras, um dos mecanismos que contribui para a inflamação no HS inclui o aumento dos androgênios nas respostas de Th17, o que resulta num aumento da produção de IL-17. Estes dados destacam que influência hormonal na resposta

imune é mais provável devido a interações combinadas e mudanças relativas nas concentrações que levam a perturbações imunológicas (39).

As hormonas sexuais também possuem efeitos nas respostas imunes inatas cutâneas, uma das quais é a ativação do inflamassoma (40).

#### **2.5.4. Fatores microbiológicos**

A compreensão da microbiota cutânea é importante, uma vez que as características físicas e químicas da pele humana selecionam microrganismos que provavelmente desempenham um importante papel no sistema imunológico e no desenvolvimento, ou prevenção, de doenças humanas (41).

Considerando a significativa influência no sistema imunológico e na capacidade metabólica da microbiota intestinal, sendo uma parte essencial do eixo intestino-pele (GSA). A diversidade microbiana da pele humana difere com base na localização anatômica e na presença ou ausência de estruturas anexais (ou seja, unidades pilosebáceas, glândulas écrinas) (41).

Estendendo-se até o tecido subcutâneo superficial, existe em homeostase com o sistema imunológico do hospedeiro e está envolvido na produção de citocinas reguladoras, diferenciação de queratinócitos, manutenção da barreira epidérmica, indução de respostas regulatórias locais de células T e perpetuação de respostas imunes inatas (41).

Em geral, as bactérias mais comuns encontradas na pele de pacientes com HS incluem *S. aureus*, outras espécies de *Staphylococcus* coagulase-negativa e anaeróbios mistos. Além disso, um estudo prospetivo meta genómico que caracteriza o microbioma cutâneo na doença demonstrou que a microbiologia das lesões de HS (ou seja, abscessos, nódulos inflamados) difere significativamente da microbiota encontrado nas dobras cutâneas não lesionadas dos mesmos pacientes (41, 42).

É essencial sublinhar que pacientes com HS tendem a desenvolver biofilmes em lesões cutâneas crónicas. Foi confirmado que a maioria dos biofilmes associados à inflamação foram encontrados dentro dos tratos sinusais. No **Quadro 2.2** é possível verificar as bactérias mais comumente encontradas na doença (13).

**Quadro 2.2.** Bactérias comumente encontradas na doença da Hidradenite Supurativa. Adaptado de (41).

<b>Pele sem HS</b>	<b>Pele com HS</b>			
<b>Pele saudável</b>	<b>Geral</b>	<b>Com lesão</b>	<b>Associação com o aumento da gravidade</b>	<b>Associação com a diminuição da gravidade</b>
<i>Corynebacterium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Porphyromons</i>	<i>Cutibacterium</i>
<i>Propionibacterium</i>	<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativa	<i>Porphyromonas</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Corynebacterium</i>
<i>Staphylococcus</i>	Anaeróbios		<i>Clostridiales</i>	
			<i>Fusobacterium</i>	

A presença de anaeróbios *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Clostridiales* e *Fusobacteria* nas lesões foi positivamente correlacionada com a gravidade da doença, enquanto o aumento dos comensais normais da pele *Cutibacterium* e *Corynebacterium* foram negativamente correlacionados. A bactéria mais abundante encontrada nos leões mais graves está associada ao *Fusobacterium* (30, 41, 42).

Embora os mecanismos exatos não sejam totalmente compreendidos, a prevalência de bactérias anaeróbias na pele lesionada poderá contribuir para a multiplicação bacteriana, com subsequente rutura da unidade folicular. A rutura e a inflamação folicular ativam os recetores de reconhecimento de padrões e libertam citocinas, incluindo IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , que propagam a inflamação e a desregulação imunológica na HS (43).

Assim, a disbiose da microbiota pode contribuir para a gravidade da doença, pois o crescimento excessivo de bactérias anaeróbias diminui os comensais da pele e permite o crescimento de bactérias patogénicas (41).

## **2.5.5. Fatores ambientais**

### **2.5.5.1. Obesidade**

A obesidade contribui para a inflamação crônica através da desregulação das citocinas adipocinas. Do ponto de vista molecular, a obesidade induz elevados níveis de inflamação sistêmica e alterações metabólicas. Células imunes inflamatórias, que incluem macrófagos do tipo M1 e células T, infiltram-se no tecido adiposo hipertrófico e danificado, o que leva à produção de citocinas inflamatórias e indução de um padrão desregulado de mediadores solúveis denominadas citocinas adipocinas (2, 36, 44). Biópsias do tecido lesional da HS demonstraram níveis elevados de adipocinas pró-inflamatórias, como resistina e quimerina, bem como citocinas inflamatórias elevadas IL-1 beta e TNF-alfa. Em contraposição, os níveis da adipocina anti-inflamatória (adiponectina), encontravam-se diminuídos (2, 44).

A obesidade também resulta em uma abundância de dobras na pele. O atrito nesses locais causa dano celular. Posteriormente existe uma ativação da resposta inflamatória o que permite uma via de entrada para bactérias que contribuem ainda mais para a formação de lesões (2).

### **2.5.5.2. Hábitos tabágicos**

Os hábitos tabágicos são um dos fatores de risco ambiental mais cruciais na HS. O tabagismo foi associado a níveis significativamente mais elevados de leucócitos e neutrófilos em pacientes com a doença. O benzopireno, caracterizado como um componente aromático encontrado no fumo do cigarro, aumenta os níveis de células Th17 e consequente expressão de IL17, tais alterações na resposta à inflamação pulmonar causada pelo cigarro também podem impactar inadvertidamente a pele. Além da inflamação causada pelo tabagismo, substâncias como a nicotina, que estão estruturalmente relacionados a moléculas endógenas como o NAD<sup>+</sup> (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo), têm o potencial de perturbar o metabolismo da pele (16).

Existe uma revelante quantidade recetores nicotínicos expressos nas glândulas sudoríparas axilares, queratinócitos e células imunes. A estimulação dos recetores nicotínicos nos queratinócitos promove a diferenciação e o crescimento, o que leva à hiperqueratose e obstrução folicular (16, 45).

Descobertas recentes indicam que a CD38, uma enzima que transforma o NAD<sup>+</sup> em nicotinamida, é responsável pela patogénese do HS. Também o TNF-alfa e as citocinas inflamatórias foram encontradas em valores superiores entre os fumadores (45).

## 2.6. Classificação

Não existem atualmente classificações fenotípicas consensuais. A avaliação da gravidade, extensão e atividade da doença deve valer-se do uso de instrumentos de avaliação, salientando-se, pela sua praticidade, a classificação de Hurley (embora seja estática), o HSPGA (*Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*) e o iHS4 (*International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*) (5).

O IHS4 constitui um sistema de pontuação mais dinâmico que requer a contagem das lesões para avaliar a gravidade, sendo atribuído 1 ponto aos nódulos, 2 pontos aos abscessos e 4 pontos às vias sinusais. Uma pontuação ISH4 de 3 ou menos é doença ligeira, 4-10 é doença moderada e 11 ou superior é doença grave (2).

Na determinação da atividade inflamatória e avaliação da resposta terapêutica, o método de avaliação e respetivo instrumento pode ser clínico ou clínico-ecográfico, sendo que o HiSCR (*hidradenitis suppurativa clinical response*) é o único que está validado na avaliação de resposta das lesões inflamatórias à terapêutica médica. Quanto aos *patient-reported outcomes*, na determinação quantitativa da qualidade de vida deve ser utilizada uma escala internacional validada para a população portuguesa, como o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) em adultos ou o CDLQI (*Children's DLQI*) na idade pediátrica. A dor deve ser mensurada utilizando escalas de avaliação da intensidade da dor (5).

A mais utilizada para classificar a doença é a avaliação de Hurley. Introduzido em 1989 por Harry J. Hurley, Jr, MD (1926-2009), separa os pacientes com HS em três estágios de gravidade (46, 47).

A doença do estágio I é a forma mais leve, e caracteriza-se através de abscessos e nódulos inflamatórios sem tratos sinusais e cicatrizes. O estágio II envolve abscessos recorrentes com formação de trato e cicatrizes, lesões simples ou múltiplas e amplamente separadas. Finalmente, o estágio III é a mais grave, com tratos sinusais e abscessos difusos ou múltiplos interconectados (47). A **Figura 2.4** representa os três estádios de gravidade da doença (48).



**Estádio I**



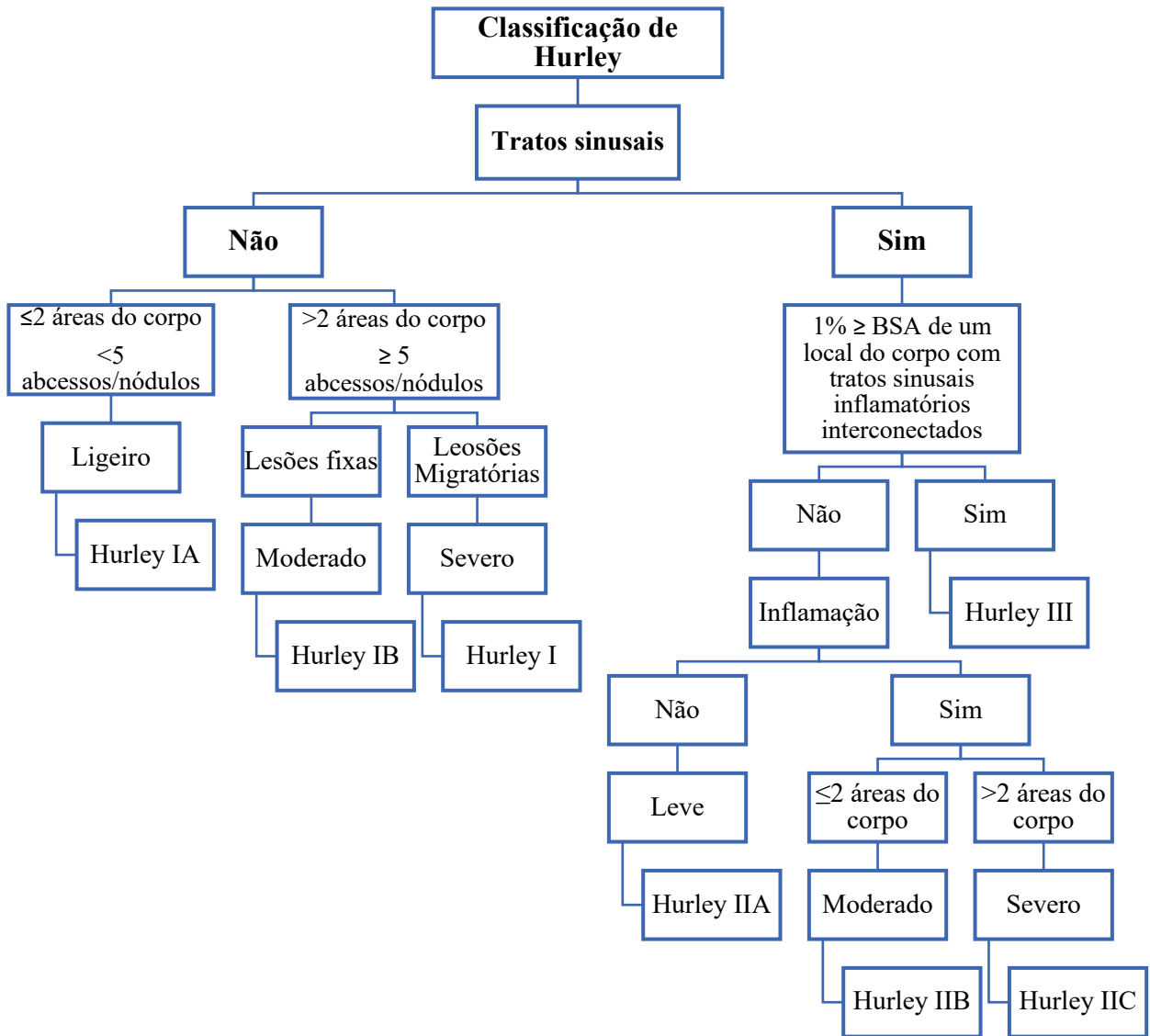
**Estádio II**



**Estádio III**

**Figura 2.4.** Exemplos das três fases da classificação original de Hurley. Adaptado de (47).

A **Figura 2.5** representa o sistema aprimorado da classificação Hurley que classifica os pacientes em sete categorias utilizando um algoritmo de três etapas. Os estágios Hurley I e II são subdivididos em estágios A, B e C (ligeiro, moderado e grave) com base no grau de inflamação e na extensão da doença. O estágio III permanece inalterado, pois indica doença grave (48).



**Figura 2.5.** Classificação de Hurley aprimorado. Adaptado de (48).

A Escala de Hurley, inicial e amplamente reconhecida, centra-se principalmente na avaliação da extensão dos danos infligidos pela doença, em vez de acompanhar a sua progressão. Consequentemente, esta escala tende a ser de natureza mais estática e pode não avaliar eficazmente a resposta ao tratamento ao longo do tempo. Em suma, embora a escala de Hurley seja útil para avaliar o impacto da doença, a sua utilidade para monitorizar os resultados do tratamento ou a evolução da doença pode ser limitada. Embora seja útil para determinar os passos seguintes na gestão médica, não é suficientemente dinâmico para avaliar as diferenças e a eficácia entre regimes de tratamento, especialmente em ensaios clínicos. As limitações do sistema Hurley levaram ao desenvolvimento de um sistema de pontuação mais complexo: o

*modified Hidradenitis Suppurativa Score* (mHSS). Ao contrário do Hurley, o mHSS requer medições e quantificação precisa das lesões para determinar a gravidade. É atribuída uma pontuação que permite aos clínicos acompanhar a progressão da doença, ou regressão, ao longo do tempo (48).

Os sistemas de classificação atualmente utilizados não são muito específicos. As investigações futuras devem basear-se na identificação de fenótipos e subtipos clínicos que incluam variantes genéticas para identificar subpopulações de doentes que respondem a determinadas terapêuticas. Isto abrirá caminho para uma terapia personalizada e adaptada para a HS (48).

## **2.7. Manifestações Clínicas**

### **2.7.1. Lesões individuais**

O aparecimento de lesões inicia-se geralmente após a puberdade, sendo o seu início mais frequente na segunda e terceira década de vida com uma idade média de início aos 20 anos (49).

Na HS, o conjunto de sintomas pode ser classificado em lesões primárias e secundárias. As lesões primárias incluem pápula/pústula folicular (foliculite), nódulo (inflamatório ou não inflamatório) e abcesso. Os nódulos primários de HS podem permanecer quiescentes durante dias a meses antes de evoluírem para abscessos que criam seios de drenagem com descarga purulenta que penetra na pele (49).

As lesões primárias são frequentemente precedidas de prurido e desconforto, especialmente em áreas de tecido rico em glândulas apócrinas. Estas lesões podem aparecer como nódulos subcutâneos eritematosos, descritos como firmes, mas sensíveis. São mais frequentes na região inguinal e nas nádegas do que na axila (49, 50).

Já as lesões secundárias incluem quisto, fistula/sinusite (exsudativa ou não exsudativa), pseudocomedão duplo, cicatriz (atrófica, em forma de rede, eritematosa, hipertrófica, linear ou em ponte) (14). Medem aproximadamente 0,5-1,5 cm de tamanho, podem ser clinicamente difíceis de diferenciar de quistos sebáceos inflamados. A variação significativa na apresentação clínica inicial constitui um desafio para os médicos, sendo comum o erro de diagnóstico. A cura é difícil e a resolução ocorre frequentemente sob a forma de cicatrizes em banda que deixam os doentes com mobilidade restrita se estiverem na região axilar. A gravidade da apresentação da doença varia consideravelmente (50).

As localizações anatómicas normalmente afetadas incluem as regiões axilar, inframamária, intermamária, inguinal, perineal, perianal e glútea. A parte inferior do abdômen, a região suprapúbica, as áreas retro auriculares, a nuca, as pálpebras e o couro cabeludo são locais menos frequentes (50).

O processo de cicatrização na HS é caracterizado por alterações destrutivas que alteram permanentemente a derme. Os tratos sinusais são selados por bandas semelhantes a cordões de tecido cicatricial e fibrose, resultando num padrão entrecruzado de lesões e contraturas cutâneas (14, 51).

### **2.7.2. Subtipos**

Inicialmente, foram propostos três subtipos de HS, considerando a apresentação heterogênea da doença, com a possibilidade de serem classificados vários subtipos subjacentes. Esta abordagem pode ser vantajosa, uma vez que os diferentes subtipos identificados poderão beneficiar de tratamentos terapêuticos específicos. Uma análise de classes realizada em 618 doentes resultou na identificação de três fenótipos distintos: o fenótipo “axilar-mamário”, o fenótipo “folicular” e o fenótipo “glúteo”. Os doentes com o fenótipo axilar-mamário apresentam uma elevada probabilidade de envolvimento das axilas e das mamas, além de cicatrizes hipertróficas. No fenótipo folicular, são afetadas outras áreas do corpo, como as orelhas, o tórax, as costas e as pernas, sendo este subtipo frequentemente associado a lesões foliculares e acne grave. O fenótipo glúteo é caracterizado pelo envolvimento predominante da região glútea (47).

Em 2015, foi proposta uma classificação fenotípica que abrange seis subtipos de HS: tipo regular; tipo de furúnculo por fricção; tipo de foliculite cicatricial; tipo conglobata; tipo síndrômico; e tipo ectópico. O tipo de furúnculo por fricção caracteriza-se pela presença de múltiplos nódulos profundos e abscessos em áreas de fricção, geralmente em doentes com excesso de peso. Os doentes com o tipo de foliculite cicatricial apresentam pústulas, quistos, cicatrizes e comedões com duas extremidades, sendo as nádegas, a região inguinal e púbica as áreas mais frequentemente afetadas. Estes doentes são frequentemente fumadores e têm excesso de peso. O tipo conglobata caracteriza-se pela formação de quistos, especialmente na região dorsal e facial, sendo os doentes predominantemente homens sem excesso de peso. O tipo síndrômico pode ser caracterizado por manifestações associadas, como pioderma gangrenoso e artrite, enquanto o tipo ectópico envolve principalmente a face e o dorso. Os doentes que não

se enquadram em nenhum destes fenótipos são classificados como do tipo regular, o fenótipo mais comum (47).

Mais recentemente, em 2021, foi sugerido que os subtipos ectópico e sindrómico não possuíam características clínicas suficientemente específicas e poderiam ser reclassificados dentro de outros fenótipos. Foi avaliada a prevalência e as características dos quatro fenótipos em 935 doentes holandeses com HS. O tipo regular foi a variante mais comum, representando 75,9% dos casos, seguido pelo tipo de furúnculo por fricção (10,3%), foliculite cicatricial (7,2%) e fenótipo conglobata (6,6%) (47).

### **2.7.3. Impacto na qualidade de vida e saúde mental**

Esmann *et al.* (52) estudaram o impacto psicossocial da HS e verificaram que a dor, o prurido, o odor e as cicatrizes provocavam irritação, raiva, tristeza, preocupação e depressão. As lesões odoríferas e drenantes, a dor intensa e o prurido limitavam a interação social dos doentes (49).

Para além das comorbilidades físicas, os doentes com HS sofrem de dor intensa, diminuição da qualidade de vida e uma série de comorbilidades psicológicas. A doença pode ser gravemente incapacitante, interferindo com as atividades diárias de trabalho, vida social ou até mesmo com o sono. Como resultado, os doentes podem vivenciar isolamento social, sentimentos de impotência e ansiedade ou depressão comórbidas. Um estudo multicêntrico de 2016, realizado em 13 países, procurou caracterizar o peso da doença de pele comum na qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) e concluiu que os doentes com HS apresentavam o maior risco de redução da qualidade de vida. Outro fator menos estudado que contribui para a diminuição da qualidade de vida nestes doentes pode ser o efeito da doença nas relações íntimas e sexuais (50).

O sofrimento infligido pela HS é profundo. Mesmo as atividades mais básicas causam fricção nas áreas afetadas, tornando a dor uma característica constante da vida diária. Mesmo quando é ligeira, a HS tem um maior impacto na qualidade de vida do que a maioria das outras doenças crónicas da pele. Diretamente, a HS causa dor e desconforto, mas indiretamente destrói vidas através do isolamento social, falta de intimidade e dificuldades económicas devido à incapacidade de trabalhar. Além disso, a doença afeta desproporcionalmente indivíduos mais vulneráveis e socioeconomicamente desfavorecidos, em particular jovens mulheres negras, pelo que a desigualdade de cuidados e os fatores psicossociais exacerbam estes efeitos. Os doentes também ficam sem diagnóstico durante cerca de 7 anos, em média. Posteriormente,

quando finalmente diagnosticados, recebem frequentemente informações incorretas sobre a HS e os seus tratamentos, o que leva a maus resultados, confusão, depressão, ansiedade, incumprimento e, por fim, desespero. Por conseguinte, os atrasos no tratamento eficaz amplificam o sofrimento causado pela HS e resultam frequentemente de uma má compreensão da sua patogénese dinâmica (53).

Os doentes com HS sofrem de dor crónica, cujo impacto físico, emocional e psicológico pode expô-los a um risco acrescido de abuso de substâncias. A prevalência de abuso de opioides e canábis foi estimada em 4%, o que provavelmente representa uma subestimação (51, 54).

## **2.8. Diagnóstico**

A idade da primeira apresentação da HS, difere significativamente da idade do diagnóstico, muitas vezes em vários anos. Este facto pode ser explicado por um lado, porque os doentes podem atrasar a procura de cuidados de saúde. Por outro lado, ocorrem frequentemente diagnósticos errados, mesmo após múltiplas consultas com vários especialistas (6). O diagnóstico deve ser considerado em qualquer idade com pelo menos dois episódios num período de seis meses, ou persistência crónica no mesmo período, de lesões dolorosas e supurativas nas áreas típicas. As apresentações atípicas e sindrómicas existem, contudo, e devem ser consideradas. O diagnóstico da HS é essencialmente clínico, não sendo normalmente necessária a confirmação histológica (5).

A palpação possui uma baixa sensibilidade, particularmente no diagnóstico de lesões de HS mais profundas, como nódulos, abscessos ou trajetos fistulosos que são fundamentais para avaliar a gravidade da doença e escolher o regime terapêutico adequado (55).

A avaliação inicial da pessoa com HS deverá incluir: classificação e avaliação da gravidade, extensão e atividade da doença; avaliação da qualidade de vida e da dor; avaliação de fatores de risco para HS e avaliação de comorbilidades (5).

Na avaliação subsequente da pessoa com HS devem reavaliar-se os seguintes parâmetros: extensão, atividade da doença e resposta terapêutica após cada ciclo terapêutico ou sempre que considerado adequado nas terapêuticas crónicas; qualidade de vida e dor após cada ciclo terapêutico ou sempre que considerado adequado nas terapêuticas crónicas; fatores de risco e de agravamento modificáveis pelo menos uma vez por ano e comorbilidades pelo menos uma vez por ano (5).

A periodicidade das avaliações subsequentes deve ser definida de acordo com a gravidade clínica da doença e plano terapêutico. Doentes estáveis e controlados poderão ser

observados a cada seis a 12 meses na doença ligeira e a cada três a seis meses na doença moderada a grave, enquanto doentes com doença não controlada ou em agudização deverão ser observados com maior periodicidade. Na avaliação dos fatores de risco e de agravamento modificáveis os pacientes deverão ser encaminhados para consultas específicas da área, como por exemplo, consultas de nutrição devido à obesidade ou até consultas de cessão tabágica uma vez que, são fatores de risco associados à doença. No referente às comorbilidades, a pessoa com HS deverá também ser referenciada a consultas de especialidade (5).

## **2.9. Evolução e prognóstico**

O prognóstico da HS é variável, sendo que a doença é incurável e apresenta um curso crónico e recidivante. A demora no diagnóstico e no início do tratamento, bem como a presença de condições de comorbidade, como o tabagismo e a obesidade, frequentemente agravam o prognóstico. A doença em estágio III de Hurley está associada ao pior prognóstico, mas o reconhecimento precoce pode contribuir para a prevenção de complicações (1, 14).

### **2.9.1. Complicações**

A HS pode levar a complicações substanciais, como o carcinoma de células escamosas, com um rácio mais elevado no sexo masculino do que no feminino. A literatura sugere que cerca de 61% dos doentes com HS podem ter escamação no períneo ou nas nádegas e 48% destes doentes morreram no espaço de dois anos após o diagnóstico de carcinoma de células escamosas. O fator provável no desenvolvimento do carcinoma de células escamosas pode ser o vírus do papiloma humano. Além disso, a HS pode provocar anemia, estenoses e fístulas anais e uretrais, abscesso epidural lombossacral e osteomielite bacteriana sacral. Os resultados de um estudo demonstraram que os doentes com HS tinham um risco 50% superior de incidência de malignidade. Estes doentes também tinham 4,6 vezes mais probabilidades de desenvolver carcinoma espinocelular cutâneo (56).

## **2.10. Comorbilidades associadas**

A HS encontra-se associado a uma ampla gama de distúrbios, incluindo diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade truncal, síndrome do ovário policístico, síndrome metabólica e várias doenças que exibem um forte componente autoimune. Notavelmente, na doença da tireoide, tanto no hipertireoidismo como no hipotireoidismo, foram encontradas associações com a doença, apesar de pouco frequentes (14, 37).

As comorbidades autoimunes que são mais bem documentadas em associação com a HS são a doença inflamatória intestinal, especificamente a doença de Crohn e a colite ulcerosa (50). Caracterizada por úlceras orais e genitais recorrentes, uveíte e lesões cutâneas, a doença de Adamantiades-Behçet é uma doença vascular inflamatória crônica relacionada à HS. Doenças como esteatose hepática não alcoólica, síndrome de pioderma gangrenosum, espondiloartropatias soronegativas e síndrome de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte (SAPHO) também se encontram relacionadas com a doença (14).

Uma meta-análise mostrou que há um risco de 1,69 vezes maior de desenvolver diabetes *mellitus* em pacientes com HS (37).

A resistência à insulina é frequentemente observada em pacientes com HS. Possui uma relação com uma perturbação similar à obesidade das adipocinas, desequilibrando as adipocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias em direção a um estado inflamatório. Este acontecimento ocorre devido ao aumento na expressão da resistina e leptina, que possuem atividade pró-inflamatórias, e pela redução na expressão da adiponectina, que também possui atividade anti-inflamatória (37). O excesso de insulina liga-se aos recetores do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), esta ligação nos queratinócitos estimula a sua proliferação, o que contribui para a hiperqueratose (2, 14).

## **3. Farmacoterapia da Hidradenite Supurativa**

### **3.1. Algoritmo de Tratamento**

Os tratamentos médicos devem ser ajustados de acordo com o grau de HS. Mesmo que as terapias tópicas sejam eficazes para tratar a doença ligeira ou como complemento em estágios mais avançados, geralmente é necessário recorrer à terapia sistémica para os casos moderados a graves. Em situações ligeiras onde a terapia local não é eficaz, os pacientes devem ser tratados com medicamentos sistémicos (57).

O tratamento de doentes em idade pediátrica, grávidas ou mulheres a amamentar deverá ser adaptado, tendo em conta as restrições ou ajustes de dose ou posologia para os fármacos que serão citados posteriormente (5). No **Quadro 3.1**, encontra-se representado o algoritmo de tratamento de acordo com a severidade da HS.

**Quadro 3.1.** Farmacoterapia da Hidradenite Supurativa com base na severidade da doença.

<b>Farmacoterapia da Hidradenite Supurativa</b>			<b>Referência bibliográfica</b>
<b>Todos os estádios</b>	Adjuvante	Corticoesteróides intralesionais e sistêmicos	(5, 58)
<b>Forma ligeira (Estádio I)</b>	1. <sup>a</sup> linha	Antibiótico tópico (Clindamicina 1%)	(5, 58, 59)
	2. <sup>a</sup> linha	Resorcinol 1%	(5, 58)
<b>Forma ligeira a moderada (Estádio I a II de Hurley)</b>	1. <sup>a</sup> linha	Tetraciclinas (p. ex., Doxiciclina)	(5, 58)
	2. <sup>a</sup> linha	Clindamicina oral + Rifampicina oral Retinóide sistêmico (Acitretina)	(5, 58, 60)
	3. <sup>a</sup> linha	Antibiótico oral (Dapsona) Retinóide sistêmico (Acitretina)	(5, 58)
	Monoterapia apenas para mulheres	Antiandrogénios (Acetato de ciproterona/ metformina/ finasterida/espironolactona)	(5, 60)
	Refratária	Imunossupressores sistêmicos (Ciclosporina)	(5, 58)
<b>Forma moderada a grave (Estádio II a III de Hurley)</b>	1. <sup>a</sup> linha	Clindamicina oral + Rifampicina oral Biológicos (Adalimumab)	(5, 58, 60)
	2. <sup>a</sup> linha	Esquema triplo (Rifampicina + moxifloxacina + metronidazol) Biológicos (Infliximab)	(5, 58, 61)
	3. <sup>a</sup> linha	Esquema triplo (Rifampicina + moxifloxacina + metronidazol) Biológicos (Secucinumab, Anacinra, anti-IL-17, anti-IL-23)	(5, 58)
	Adjuvante apenas para mulheres	Antiandrogénios (Acetato de ciproterona/ metformina/ finasterida/espironolactona)	(5, 60)
	Manutenção, ponte cirúrgica ou terapia de resgate	Ertapanem IV	(5, 58, 60)

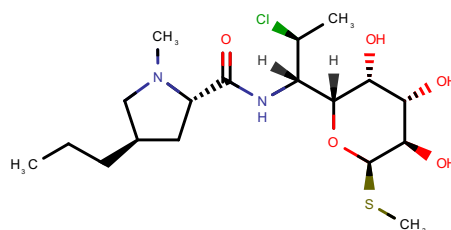
### 3.1.1. Tratamento tópico

O tratamento tópico é geralmente recomendado para as fases ligeiras da HS e são de maior utilidade na doença localizada ou como adjuvantes do tratamento sistémico. As terapias tópicas têm como objetivo minimizar a obstrução folicular (queratolíticos), diminuir a colonização bacteriana e a inflamação associada (antissépticos e antibióticos) e reduzir a dor aguda e a inflamação em lesões isoladas (corticosteróides intralesionais) (58).

A Ata Médica Portuguesa recomenda a utilização de clindamicina e resorcinol em formulações tópicas para o tratamento dos estádios iniciais da doença. Embora existam estudos com correlações positivas para a utilização de retinóides não existem estudos suficientes para avaliar a utilização dos mesmos no tratamento da HS, apesar dos seus efeitos benéficos no tratamento da HS devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e queratolíticos (57).

#### Clindamicina

A clindamicina cuja estrutura química se encontra na **Figura 3.1** é um antibiótico da classe das lincosamidas, com atividade bacteriostática. Uma das principais razões para a sua utilização no tratamento da HS decorre do facto de poder ser um antimicrobiano eficaz contra bactérias aeróbias Gram-positivas e contra uma ampla gama de bactérias anaeróbias (62). Para além disso, desempenha um papel na diminuição da inflamação cutânea e na inibição da formação de biofilme devido às suas propriedades imunomoduladoras (63).



**Figura 3.1.** Estrutura química da clindamicina. Adaptado de (64).

A clindamicina 1% tópica é utilizada como tratamento de primeira linha na HS ligeira (estádio I de Hurley), localizada e com poucas lesões e superficiais. A sua posologia é duas vezes por dia pelo período máximo consecutivo de três meses devido à possibilidade de desenvolver resistência bacteriana ao fármaco (5, 58, 59).

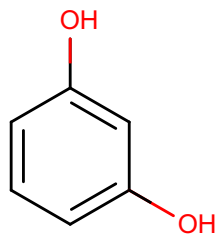
Embora a utilização de clindamicina tópica tenha sido utilizada com sucesso, a aplicação a longo prazo de antibióticos tópicos para o tratamento de uma doença não primariamente infecciosa está a ser discutida de forma crítica uma vez que, já foram isolados agentes patogénicos bacterianos multirresistentes de lesões de HS (65).

A clindamicina 1% tópica poderá também ser utilizada em combinação com peróxido de benzoílo de forma a potencializar o tratamento (5, 66).

É importante referir que a clindamicina, quando utilizada em combinações tópicas para o tratamento da acne, produz efeitos indesejáveis mínimos, tais como eritema, pele seca, ardor da pele, irritação à volta dos olhos, exacerbação da pele e prurido. Apesar de ter sido raramente associada a colite pseudomembranosa se ocorrer diarreia, o medicamento deverá ser imediatamente interrompido (62).

### **Resorcinol 15%**

O resorcinol (m-dihidroxi benzeno) é um análogo químico do fenol que quando utilizado a 15% possui atividades queratolíticas, antimicrobianas e anti-inflamatórias, principalmente através do controlo do metabolismo das prostaglandinas. A sua estrutura química encontra-se na **Figura 3.2** (58, 65).



**Figura 3.2.** Estrutura química do resorcinol. Adaptado de (67).

É recomendada a sua aplicação duas vezes por dia e é um tópico de segunda linha (estádio I de Hurley) na doença ligeira e localizada da HS (5, 58). A terapia é aplicada topicamente através da utilização de um veículo que contém um creme de água/óleo com ceras emulsionantes (65).

O fármaco além de reduzir o número de nódulos inflamatórios e abscessos também demonstra eficácia na redução da dor relacionada e do tamanho dos tratos sinusais. A aplicação de resorcinol nas horas seguintes ao início de um surto agudo de HS também pode reduzir a gravidade e o tempo de resolução de novos nódulos. Os índices de satisfação dos doentes são elevados e a utilização contínua é bem tolerada (57).

Os potenciais efeitos adversos da aplicação tópica de resorcinol incluem a descamação e dermatite de contacto irritante devido ao facto de estruturalmente estar relacionado ao fenol e isomericamente com catecol e hidroquinona (61, 65).

### 3.1.2. Tratamento sistémico

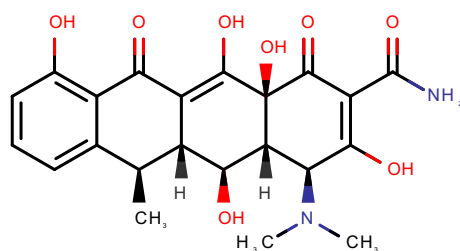
#### 3.1.2.1. Antibióticos

##### Tetraciclinas

Na HS ligeira a grave recomenda-se como tratamento de primeira linha ou tratamento de manutenção a longo prazo, quando apropriado, a utilização de tetraciclinas (com preferência pela doxiciclina 500 mg oral duas vezes por dia por um período máximo de 4 meses) (5, 58). A estrutura química da doxiciclina encontra-se representada na **Figura 3.3**.

O mecanismo de ação da doxiciclina consiste na ligação à subunidade ribossómica 30s de forma reversível impedindo a ligação do aminoacil-tRNA no local A do ribossoma, a adição de aminoácidos e, conseqüentemente impedindo a síntese proteica (5, 61). É de importância ressaltar que o fármaco não deve ser administrado em concomitância com retinoides, mulheres grávidas ou crianças menores de 8 anos devido ao risco de descoloração permanente dos dentes (68).

Os efeitos indesejáveis mais relatados são perturbações digestivas, discromia dentária ou hipoplasia do esmalte em caso de administração a crianças com menos de 8 anos, reações alérgicas, reações de fotossensibilização e reações hemáticas (61, 68).

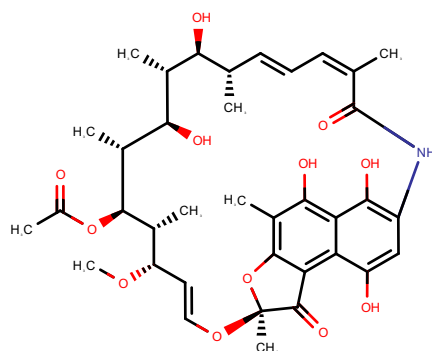


**Figura 3.3.** Estrutura química da doxiciclina Adaptado de (69).

## Clindamicina + Rifampicina

A clindamicina 300 mg duas vezes por dia associada à rifampicina 300 mg duas vezes por dia ou 600 mg uma vez por dia durante 8 a 12 semanas pode ser considerada na doença ligeira a moderada (estádio I e II de Hurley) como tratamento de segunda linha para HS sem resposta a agentes tópicos e tetraciclina orais, ou como tratamento de primeira linha ou adjuvante para a HS moderada a grave (5, 58, 60).

O mecanismo de ação da clindamicina consiste na inibição da síntese proteica através da ligação à subunidade ribossomal 50S interrompendo a transpeptidação e, posteriormente, a síntese de proteínas. A rifampicina (**Figura 3.4**) inibe a atividade da RNA polimerase dependente do DNA em bactérias, interagindo com a RNA polimerase bacteriana. A rifampicina atua contra Gram-positivos e bactérias intracelulares especiais (70).



**Figura 3.4.** Estrutura química da rifampicina. Adaptado de (71).

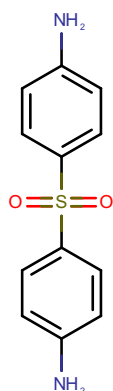
Pensa-se que a eficácia da terapêutica combinada é impulsionada pela rifampicina, sendo a clindamicina adicionada para limitar a resistência à rifampicina (58). A combinação destes antibióticos tem sido debatida na literatura por razões várias, destacando-se o argumento farmacocinético: a rifampicina reduz substancialmente as concentrações plasmáticas de clindamicina ao fim de alguns dias de tratamento, pela indução do CYP3A4. Para além disso pelo facto da rifampicina ser um indutor do citocromo P450 é necessário um maior alerta pois poderá influenciar a metabolização ou a toxicidade de outros fármacos, como é o caso dos contraceptivos orais (62, 72).

A utilização destes medicamentos durante a gravidez e aleitamento só deverá ser utilizada em mulheres grávidas ou em idade fértil quando os potenciais benefícios para a doente superarem os potenciais riscos para o feto (62, 72).

Os efeitos adversos mais relevantes ocorrem a nível gastrointestinal, nomeadamente diarreia. Assim sendo, recomenda-se particular cuidado em doentes com patologia gastrointestinal ou maior suscetibilidade a esse nível. Devido ao aumento do risco de efeitos indesejáveis, deve-se ter cuidado ao tratar indivíduos com histórico de doença gastrointestinal, particularmente colite ou risco de colonização pesada. A doxiciclina demonstrou antagonismo entre a eritromicina e a clindamicina e sinergia com o metronidazol, tendo sido observados efeitos antagónicos e sinérgicos com aminoglicosídeos. A administração concomitante de rifampicina com a combinação saquinavir/ritonavir está contraindicada uma vez que aumenta o potencial de hepatotoxicidade (62, 72).

### Dapsona

A dapsona (**Figura 3.11**) é utilizada como tratamento de terceira linha na HS refratária a outros regimes de antibióticos (estádio I e II de Hurley) em dose diária de até 200 mg durante pelo menos três meses. A dapsona é quimicamente uma diaminodifenilsulfona (DDS) utilizada em HS devido às suas propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias (5, 58).



**Figura 3.5.** Estrutura química da dapsona. Adaptado de (73).

O mecanismo antibacteriano da dapsona resulta do bloqueio do ácido dihidrofólico bacteriano através da inibição competitiva da enzima dihidropteroato sintase, impedindo assim a síntese de ácidos nucleicos. O mecanismo anti-inflamatório da dapsona deve-se à inibição da mieloperoxidase nos neutrófilos (74). Os efeitos indesejáveis mais comuns incluem anemia hemolítica e a metahemoglobinémia (75).

Para além de ser classificado como um medicamento da categoria C encontra-se contraindicado em casos de anemia grave, disfunção renal e hepática e na deficiência em G6PD (glucose-6-fosfatodesidrogenase). A dapsona é metabolizada no fígado o que leva à interação

com outros medicamentos que são também metabolizados no fígado como os anticoagulantes, anticonvulsivos e outros antibióticos (75).

### **Outros antibióticos**

Outros esquemas alternativos têm sido sugeridos (clindamicina em monoterapia, ofloxacina com clindamicina, entre outros). O metronidazol é um antibacteriano e antiprotozoário que apresenta atividade contra bacilos gram-negativos anaeróbios, bacilos gram-positivos esporulados e contra todos os cocos anaeróbios. A moxifloxacina é uma fluoroquinolona que inibe a topoisomerase II necessária para a replicação, transcrição e reparação do ADN bacteriano. É eficaz contra espécies Gram-positivas e Gram-negativas. A terapêutica tripla com rifampicina proporciona uma cobertura de largo espectro e diminui a resistência à rifampicina (58, 76, 77).

O esquema triplo de rifampicina (10 mg/kg/dia ou 300 mg duas vezes por dia), moxifloxacina (400 mg por dia) e metronidazol (500 mg três vezes por dia) até 12 semanas, com descontinuação do metronidazol à semana seis para evitar neurotoxicidade, pode ser considerado como tratamento de segunda ou terceira linha na HS moderada a severa. Os efeitos indesejáveis relatados no tratamento triplo foram mais graves, sendo eles, distúrbios gastrointestinais e candidíase vulvovaginal (5, 58, 61).

Em casos selecionados, graves e/ou refratários, pode considerar-se seis semanas de ertapenem 1g por dia endovenoso, com possível consolidação com o esquema triplo de rifampicina/moxifloxacina/metronidazol. Este esquema pode ser usado ainda como terapêutica de resgate ou como ponte para cirurgia de HS (5). O ertapenem é um medicamento da classe dos carbapenemes que inibe a síntese da parede celular bacteriana após fixação às proteínas de ligação à penicilina. Possui atividade contra espécies aeróbias, anaeróbias, gram-positivas e gram-negativas e apresenta resistência à inativação por  $\beta$ -lactamases (58, 60, 70).

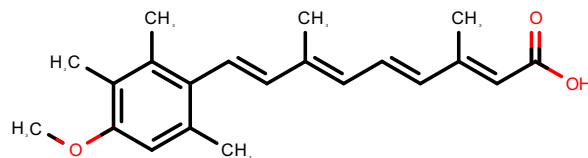
Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados com ertapenem dor no local de perfusão, diarreia, náuseas e vômitos, diminuição do número de neutrófilos, aumento das enzimas hepáticas, cefaleias, complicações na veia perfundida, flebite/tromboflebite, erupção cutânea e prurido (78).

### 3.1.2.2. Retinoides

Os retinóides são análogos da vitamina A que regulam a renovação dos queratinócitos. A sua utilização na HS tem como objetivo diminuir a obstrução da queratina folicular que pode iniciar a inflamação na unidade folículo-pilossebácea (57, 58). O seu uso é atualmente controverso, com tendência para a sua não recomendação no tratamento da HS devido ao risco de agravamento (5).

Alguns estudos concluíram que a isotretinoína é benéfica na indução total ou parcial da remissão da HS. Em contrapartida, outros estudos concluíram que a isotretinoína não foi eficaz para a maioria dos doentes e, em alguns casos, observou-se um agravamento da doença (57).

A acitretina é um retinoide de 2.<sup>a</sup> geração metabólito do etretinato cuja estrutura química encontra-se na **Figura 3.6**. Tem capacidade de ativar, mas não de se ligar a múltiplos recetores do ácido retinóico, inibindo a resposta inflamatória e exercendo efeitos anti proliferativos. Para além disso, estabiliza a diferenciação dos queratinócitos e bloqueia a expressão de citocinas como a interleucina-6, a proteína-8 relacionada com o fator inibitório da migração (MRP-8) e o interferão-gama (74).



**Figura 3.6.** Estrutura química da acitretina. Adaptado de (79).

É recomendada a dose de 0,2 – 0,88 mg/kg por dia e considerada o tratamento de segunda ou terceira linha na HS terapia de linha em HS não responsiva a antibióticos tópicos e orais (estádio I e II de Hurley) (58).

Este fármaco demonstrou uma maior eficácia no tratamento da HS em comparação com a isotretinoína. Uma série prospetiva revelou que todos os 12 doentes registaram uma melhoria da HS, sendo que 9 doentes não registaram qualquer recorrência 6 meses após o tratamento. Os doentes que anteriormente não respondiam à isotretinoína registaram melhorias significativas com a acitretina. No entanto, devido aos efeitos teratogénicos da acitretina, não é ideal para utilização em mulheres em idade fértil, uma vez que estas devem evitar engravidar até 3 anos

após a interrupção do tratamento. Este é o retinoide oral mais recente que se tem mostrado promissor no tratamento da HS que ainda não é utilizado em Portugal. Um estudo clínico revelou que 78,5% dos doentes (n = 14) tiveram uma melhoria significativa com a alitretinoína. A alitretinoína é preferível à acitretina em mulheres em idade fértil devido à sua semivida mais curta (5).

Os retinóides orais estão contraindicados na gravidez e não devem ser prescritos em simultâneo com tetraciclinas devido ao risco de poder causar o aumento da pressão intracraniana. Para além disso, sintomas de hipervitaminose A, por exemplo, secura dos lábios são os efeitos indesejáveis mais frequentemente relatados (57, 61, 80).

Como acompanhamento do tratamento, as enzimas hepáticas e lipídios devem ser verificados 1 mês após o início e 3 meses ao longo do tratamento. o teste de gravidez deve ser feito mensalmente durante todo o período de ingestão de medicamentos e de preferência em intervalos de 1 a 3 mensais após a interrupção da terapia por um período de pelo menos 2 anos (61).

### **3.1.2.3. Antiandrogénios**

Os androgénios são hormonas bem conhecidas que afetam muitos órgãos, incluindo a pele. A testosterona e a sua forma reduzida mais potente, a dihidrotestosterona (DHT), podem ligar-se aos recetores de androgénios que se encontram nos sebócitos, nas células da papila dérmica, na bainha da raiz externa dos folículos pilosos, nas glândulas sudoríparas, nas células endoteliais e nos queratinócitos. As pró-hormonas fracas, como a dehidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona, também podem ser convertidas em testosterona e DHT nos sebócitos, nas glândulas sudoríparas e nas células da papila dérmica (81).

Pensa-se que os androgénios e os recetores de androgénios estão envolvidos na patogénese de várias doenças de pele, incluindo HS, o que poderá influenciar o crescimento do pelo, a proliferação das glândulas sebáceas, a produção de sebo e a epitelização (81).

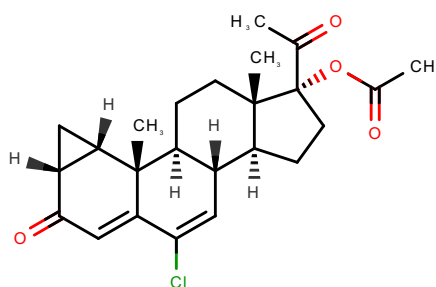
As terapêuticas anti androgénicas podem ser consideradas na abordagem da mulher com HS ligeira a moderada em regime de monoterapia ou na HS e moderada a grave em combinação com outros agentes (5, 60).

Alguns doentes com HS têm concentrações elevadas de testosterona total e índices de androgénios livres, mas a maioria dos doentes possuem níveis séricos normais de androgénios. Assim, especula-se que a conversão periférica de androgénios esteja aumentada em doentes com a doença. No entanto, um estudo que investigou o metabolismo dos androgénios nas

glândulas apócrinas concluiu que a atividade da enzima 5 $\alpha$ -redutase que catalisa a síntese de DHT a partir da testosterona era semelhante nos doentes com a doença e nos controles saudáveis. Apesar dos perfis normais de androgénios em doentes com HS, foi relatada uma melhoria da HS após tratamentos com antiandrogénios, incluindo espironolactona, finasterida e acetato de ciproterona. Tendo em conta que os doentes com HS têm uma elevada prevalência de obesidade e doenças metabólicas caracterizadas por hiperandrogenismo, resistência à insulina e regulação positiva de mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) C1, os androgénios podem desempenhar um papel na patogénese da HS (81, 82).

### Acetato de Ciproterona

Um dos primeiros medicamentos hormonais a serem utilizados na HS por indivíduos do sexo feminino foi o acetato de ciproterona (CPA) cuja estrutura química se encontra na **Figura 3.7** O CPA é um antagonista competitivo do recetor de androgénios e um agonista do recetor da progesterona. O fármaco impede que a testosterona e a DHT se liguem ao recetor e reduz também os níveis séricos das gonadotrofinas LH (hormona luteinizante) e FSH (hormona folículo-estimulante). Para além disso, inibe a 21-hidroxilase, de forma que a síntese de corticoides minerais (por exemplo, aldosterona) ou glicocorticóides (por exemplo, cortisol) seja inibida. Há relatos positivos sobre o uso de CPA na HS (37).

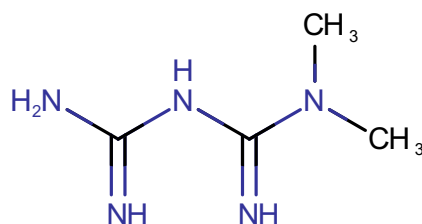


**Figura 3.7.** Estrutura química do acetato de ciproterona. Adaptado de (83).

O CPA é metabolizado pela CYP3A4, por esta razão, o cetoconazol, o itraconazol, o clotrimazol, o ritonavir e outros fortes inibidores da CYP3A4 inibem o metabolismo do fármaco. Por outro lado, os indutores da CYP3A4, tais como, por ex., a rifampicina, a fenitoína e produtos contendo erva de S. João poderão reduzir os níveis de CPA. Para além disso, o fármaco está contraindicado na gravidez e aleitamento. Os efeitos indesejáveis mais recorrentes são o *spotting*, aumento de peso e humor deprimido (84).

## Metformina

A metformina (**Figura 3.8**) é um derivado da biguanida e um medicamento muito utilizado no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, devido à sua segurança e eficácia. Para além do seu papel como medicamento antidiabético, os numerosos efeitos benéficos da metformina permitiram a sua utilização em várias doenças. Neste caso, é utilizada apenas em indivíduos do sexo feminino (85).



**Figura 3.8.** Estrutura química da metformina. Adaptado de (86).

Efeitos anti hiperglicémicos, efeitos anti androgénicos, efeitos antioxidantes, efeitos anti fibróticos, efeitos anti proliferativos, efeitos anti-angiogénicos e efeitos pró-autofágicos foram sugeridos como possíveis mecanismos pelos quais a metformina atua nas doenças de pele. No entanto, são necessários mais estudos para comprovar a eficácia da metformina em condições dermatológicas uma vez que, o seu mecanismo subjacente não se encontra totalmente elucidado (81).

O mecanismo de ação consiste na ativação da proteína quinase ativada pelo monofosfato de adenosina de forma a aumentar a expressão do transportador de glicose 4 (GLUT4) e a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática. Esta via facilita a utilização periférica da glucose, melhora a sensibilidade à insulina e reduz os níveis de IGF-1 (82). A diminuição dos níveis de IGF-1 aumenta a disponibilidade de FoxO1 (Forkhead box O1) e, eventualmente, suprime a sinalização do recetor de androgénio. A metformina regula negativamente o mTORC1, que é ativado pelo IGF-1 em doentes com HS (27). O fármaco também suprime a via de sinalização do NF-κB associada ao TLR4, que é regulada positivamente pelo hiperandrogenismo (87) e suprime a expressão do recetor do androgénio induzido pela testosterona nas células (88).

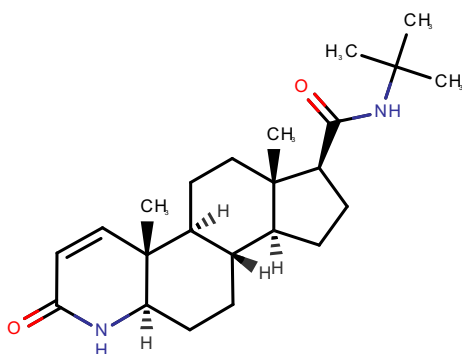
Numa análise retrospectiva de 53 doentes com HS tratados com metformina, foi observada uma resposta clínica subjetiva em 68% dos quais 19% apresentaram uma resposta completa (sem lesões ativas de HS) à monoterapia com metformina. A duração média do

tratamento foi de 11,3 meses e a dose média foi de 1,5 g/dia. A análise não mostrou correlação entre a resistência à insulina e a resposta clínica à metformina (89).

Os efeitos indesejáveis mais comuns incluem distúrbios gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, perda de apetite e alteração do paladar. Estes sintomas são mais frequentes durante o início do tratamento. A metformina não deverá ser utilizada concomitantemente com álcool e agentes de contraste iodados (90).

## Finasterida

A finasterida (**Figura 3.9**) é um composto 4-aza-esteroide sintético inibidor específico da 5 $\alpha$ -redutase, uma enzima responsável pela metabolização da testosterona num androgénio mais potente, a DHT (91). Esta interação influencia assim a expressão genética. É de notar que todas as séries de casos referem predominantemente doentes do sexo feminino. De um modo geral, a finasterida parece ser uma opção de tratamento segura e eficaz para a HS (37).



**Figura 3.9.** Estrutura química da finasterida. Adaptado de (92).

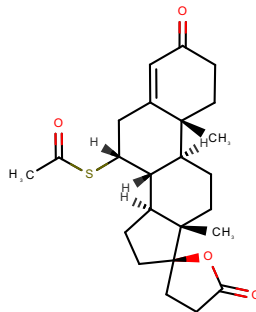
O fármaco está contraindicado em mulher grávidas ou que possam vir a engravidar pois poderá causar anomalias nos órgãos genitais externos do feto do sexo masculino quando administrados à mulher grávida. Também não está indicada durante a amamentação. Os efeitos indesejáveis mais frequentes foram descritos como a diminuição da libido e impotência (93).

## Espironolactona

Nos últimos anos, o uso de espironolactona (**Figura 3.10**) em pacientes jovens do sexo feminino aumentou significativamente. No grupo etário dos 13 aos 19 anos, a sua utilização aumentou três vezes em comparação com anos anteriores. A espironolactona é diurético poupador de potássio cujo seu mecanismo de ação consiste no seu efeito antagonista do recetor da aldosterona, locais das trocas sódio-potássio no túbulo contornado distal do rim, aumentando assim a excreção de água e sódio, enquanto mantém a homeostase do potássio e do magnésio.

O fármaco possui uma atividade anti androgénica moderada por inibição da DHT e do recetor intracelular androgénico. Assim, inibe vários passos na formação de esteroides no ovário o que leva à diminuição dos níveis de testosterona e de outros esteroides no plasma (94). A resposta à espironolactona na HS varia de 42 a 85% (37).

O medicamento pode ser administrado numa dose de 25 a 200 mg. A dose diária de 100 mg tem sido administrada com mais frequência. Todos os relatos de terapêutica antiandrogénica com espironolactona na HS são de doentes do sexo feminino. Para além disso, possui um efeito positivo na qualidade de vida (37).



**Figura 3.10.** Estrutura química da espironolactona. Adaptado de (95).

O fármaco é contraindicado em doentes com insuficiência renal grave e hiponatremia. Para além disso, não pode ser utilizado concomitantemente com fármacos diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio. A sua associação com inibidores da enzima de conversão da angiotensina deverá ser feita com precaução. Os efeitos indesejáveis dependem da dosagem e duração do tratamento. As reações mais frequentes incluem hipercaliemia, doenças dos órgãos genitais e da mama, incluindo ginecomastia (94).

### 3.1.2.4. Imunossuppressores e imunomoduladores

#### Corticosteroides

A corticoterapia sistêmica de baixa dose pode ser utilizada no controle inflamatório da HS recalcitrante. Em esquema curto, pode ser usada como ponte terapêutica no início do tratamento convencional ou biológica na HS grave ou no controle dos episódios de agudização (5, 58).

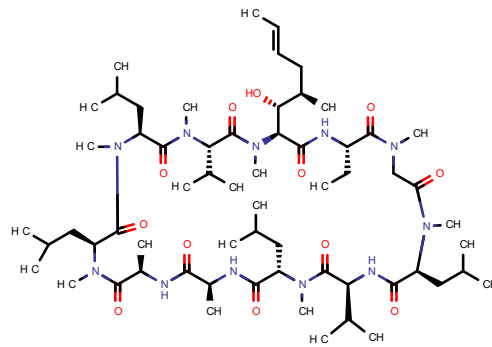
Os corticosteroides são medicamentos com propriedades anti-inflamatórias, imunossuppressoras, antiproliferativas e vasoconstritoras. No contexto do tratamento da HS, sua eficácia é principalmente atribuída à capacidade de reduzir a inflamação, inibindo a produção de prostaglandinas, leucotrienos e citocinas pró-inflamatórias. Apesar de seu potencial terapêutico, o uso de corticosteroides no tratamento da HS é documentado principalmente em séries de casos e alguns estudos individuais, seja em monoterapia ou em combinação com outros tratamentos (96).

Em uma série de casos envolvendo quatro pacientes com HS em diferentes estágios, foi administrado um tratamento de curta duração com hidrocortisona em monoterapia. Todos os pacientes apresentaram uma resposta clínica positiva e, após um ano, não houve recidivas. Além da hidrocortisona, a eficácia da dexametasona e da prednisolona também foi relatada em alguns estudos de caso. Esses achados indicam que os corticosteroides podem ser uma opção útil no controle da doença, embora sejam necessárias mais pesquisas para estabelecer diretrizes de tratamento mais amplas e aplicáveis (96).

Os efeitos indesejáveis significativos dos corticosteroides justificam que a sua utilização a longo prazo não seja recomendada. Mesmo em tratamentos de curta duração, pode ocorrer o efeito *rebonde*, o que torna necessária a redução gradual da dose. A imunossupressão associada ao uso desses medicamentos também deve ser considerada, e a administração concomitante de antibióticos pode ser necessária para prevenir infecções sistêmicas. Além disso, em casos de gravidez, o uso de corticosteroides pode levar à supressão adrenal neonatal (96).

## Ciclosporina

A ciclosporina é um fármaco imunossupressor que poderá ser também utilizado como alternativa na doença refratária (**Figura 3.11**) (5, 58). É um polipéptido cíclico, composto por 11 aminoácidos que inibe a produção e liberação de linfocinas, incluindo a IL-2 (97).



**Figura 3.11.** Estrutura química da ciclosporina. Adaptado de (98).

Foram observados benefícios através do uso da ciclosporina. Relata-se um caso de HS refratária a tratamentos prolongados com antibióticos e terapêutica com raios ultravioleta B, que respondeu positivamente à administração de ciclosporina na dose de 4,5 mg/kg/dia. Os resultados favoráveis manifestaram-se ao fim de 4 meses, momento em que as lesões se cicatrizaram, e tanto as secreções dos tratos sinusais como a dor diminuíram. Os benefícios foram sustentados durante 15 meses, período durante o qual a ciclosporina foi administrada concomitantemente com antibióticos de largo espectro. Contudo, é importante salientar que se trata de relatos de casos isolados (99).

Está contraindicada com produtos que contém *Hypericum perforatum*. A ciclosporina é um inibidor do CYP3A4, da gp-P transportadora de efluxo de vários fármacos e da proteína transportadora de aniões orgânicos e pode aumentar os níveis plasmáticos de medicações concomitantes que são substratos desta enzima e/ou transportador. Os principais efeitos indesejáveis do fármaco são disfunção renal, tremor, hirsutismo, hipertensão, diarreia, anorexia, náuseas e vômitos e estão dependentes da dose utilizada (97).

## **Fármacos Biológicos**

O TNF-alfa é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel crucial na resposta imunológica. Encontra-se envolvido na infiltração de células imunitárias nos tecidos, na polarização funcional das células T e na inflamação sistêmica (33).

Como já mencionado, a desregulação da via Notch estará envolvida na oclusão folicular da HS. A deficiência na sinalização Notch leva à conversão dos folículos pilosos em quistos epidérmicos ricos em queratina, levando à homeostase das glândulas apócrinas e estimulação da imunidade inata mediada pelos recetores TLR, o que contribui para a inflamação crónica. A alteração dos TLR nos macrófagos e nas CD induz uma maior libertação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias como o TNF-alfa. Este facto levou à implementação de fármacos que inibem o TNF-alfa como uma abordagem terapêutica na HS. A regulação negativa da via do fator nuclear-kB evita a proliferação e a sobrevivência das células, bem como impede a ativação de neutrófilos e linfócitos (22).

A terapêutica biológica não deve ser protelada, devendo ser idealmente instituída em fases mais precoces das formas inflamatórias da doença, uma vez que a resposta à terapêutica é diminuída aquando da progressão para fístulas e cicatrizes. Deve considerar-se suspender a terapêutica se for observada uma melhoria para valores inferiores a 25% na contagem do número de abscessos e nódulos inflamatórios às 12 semanas, caso a melhoria se registe em valores entre 25% a 50%, mas sem atingir HiSCR às 12 semanas, aquela terapêutica pode ser prolongada com nova reavaliação ao fim de três meses de tratamento (5).

### **Adalimumab**

O adalimumab 40 mg semanal ou 80 mg a cada duas semanas, subcutâneo e após esquema de indução, é atualmente a terapêutica biológica de primeira escolha, e a única formalmente aprovada na HS moderada a grave após falência de tratamento convencional, em doentes adultos e adolescentes pela FDA (*Food and Drug Administration*) e pela EMA (*European Medicines Agency*) (5, 58, 100). Recomenda-se a utilização de um antisséptico tópico de lavagem nas zonas das lesões, numa base diária, durante o tratamento (101). É considerado o fármaco biológico mais bem estudado na HS, com múltiplos relatos de casos, séries de casos e ensaios controlados aleatórios realizados (58, 100).

O adalimumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que tem como alvo o TNF-alfa (33). É composto por duas cadeias de imunoglobulinas pesadas G1 (IgG1) e duas cadeias de imunoglobulinas G1 leves. O fármaco regula a eliminação e a remoção de células inflamatórias ativas do tecido inflamado através de dois mecanismos, a apoptose celular e a citotoxicidade. A apoptose, que é a morte celular programada, a estimulação pró-inflamatória e a ativação da sinalização NFkB exercem um efeito anti apoptótico. Assim, o bloqueio da interação do TNF-alfa com os seus recetores na membrana poderá resultar na indução da apoptose (22).

O adalimumab foi considerado significativamente superior ao placebo no que respeita à redução da pontuação da dor após 3 meses de tratamento. Estudos revelaram que dos 4 estudos abertos não controlados, 2 mostraram que os valores médios da dor diminuiram significativamente após 12 semanas de tratamento com o medicamento (102).

O medicamento está contraindicado na tuberculose ativa ou outras infeções graves e insuficiência cardíaca moderada a grave. Os efeitos indesejáveis mais frequentes são infeções (tais como nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e sinusite), reações no local da injeção (eritema, prurido, hemorragia, dor ou edema), cefaleias e dor musculoesquelética. Não se recomenda a administração concomitante de adalimumab com outros biológicos (p. ex., abatacept) ou outros antagonistas-TNF, devido ao possível risco acrescido de infeções, incluindo infeções graves e outras potenciais interações farmacológicas (101).

## **Infliximab**

O infliximab 5-10 mg/kg a cada quatro a oito semanas pode ser usado como terapêutica biológica de segunda linha, *off-label*, na hidradenite moderada a grave (5, 58, 103). Atualmente, o fármaco não está aprovado pela EMA nem pela FDA para a HS moderada a grave. No entanto, demonstrou eficácia clínica e pode ser considerado no tratamento da HS em caso de ausência de resposta ao tratamento com adalimumab (22). É um anticorpo monoclonal quimérico homem-murino que se liga com elevada afinidade tanto a forma solúvel como transmembranar do TNF-alfa, mas não à linfotoxina (TNF-beta) (58, 104).

Um estudo concluiu que o esquema de dosagem inicial de 10 mg/kg a cada 6–8 semanas é mais eficaz do que doses iniciais mais baixas (105). Estudos também demonstraram que o adalimumab foi menos eficaz do que o infliximab, provavelmente devido a uma dosagem mais baixa e à ausência de uma fase de indução do adalimumab (100).

Tal como o adalimumab o infliximab encontra-se também contraindicado perante as mesmas condições. A infeção do trato respiratório superior foi a reação adversa notificada com maior frequência. Apesar de também apresentar uma tolerância satisfatória a longo prazo, à semelhança do adalimumab, geralmente o infliximab é mais mal tolerado. O facto de ser um anticorpo quimérico, pode explicar porque se associa mais a reações anafiláticas (101, 104).

No caso de ocorrência de falência da terapêutica biológica de primeira e segunda linhas podem ser considerados outros agentes biológicos *off-label*, como o secucinumab e outros anti-IL17, fármacos anti-IL-23, anacina ou ustecinumab (5).

### **Secucinumab**

O secucinumab é um agente biológico e, anticorpo monoclonal IgG1/k totalmente humano que se liga seletivamente e neutraliza a citocina pró-inflamatória interleucina 17A (IL-17A) e, conseqüentemente inibe a sua interação com o recetor IL-17, que se expressa em vários tipos de células, incluindo queratinócitos (106). Embora a utilização de anti IL-17 ainda não esteja indicada na HS, estão a aumentar os dados na literatura relativamente à sua eficácia (107).

Os efeitos inflamatórios da IL-17 podem ser inibidos através da ligação à IL-17RA, IL-17A ou IL-17F. Foi demonstrado que o secucinumab se liga à IL-17A, inibindo parte da cascata de citocinas e inflamação, permitindo assim, que a IL-17F sinalize o recetor (109).

Em consonância com resultados moleculares, os antagonistas da IL-17 analisados num estudo mostraram uma superioridade distinta em relação ao placebo. Foi observado que os resultados clínicos do secucinumab eram independentes do regime de dosagem, ao contrário do adalimumab, para o qual o regime de dosagem mais elevado (uma vez por semana) se traduz em melhores resultados do que o regime de dosagem mais baixo. Tal poderá ser explicado com base no papel central da IL-17 nas doenças inflamatórias crónicas da pele, para as quais é necessária uma dose muito mais baixa de um antagonista da IL-17 do que de um medicamento anti TNF-alfa de modo a obter o efeito anti-inflamatório desejado. Uma vez atingido um limiar, uma sobredosagem de anticorpos contra a IL-17 não se traduziria numa resposta anti-inflamatória adicional (110).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados incluem infeções do trato respiratório superior (infeções do nariz e garganta) com inflamação do nariz e da garganta (nasofaringite) e nariz entupido ou rinorreia (111).

## **Anacinra**

A anacinra é um antagonista recombinante da IL-1R. Semelhante à IL-1Ra endógena natural, o fármaco liga-se à IL-1R1 e impede competitivamente a associação da IL-1 $\alpha$  e da IL-1 $\beta$  com a IL-1R1 (29). É recomendada como tratamento biológico de terceira linha na HS moderada a grave (estádio II e III de Hurley) (5, 58).

A família IL-1 é constituída por um grande grupo de citocinas, que partilham parcialmente uma estrutura molecular, um modo comum de ligação ao recetor e uma via de sinalização semelhante. Como já foi abordado, a principal função da família IL-1 é responder a PAMP e DAMP. Recentemente, o bloqueio seletivo da via da IL-1 na EH com anacinra foi investigado num estudo demonstrou uma melhoria clínica em seis doentes com HS moderada a grave (estádio II e III de Hurley), evidenciada por uma redução significativa da pontuação de Sartorius modificada e uma melhoria da qualidade de vida (60, 112).

As reações no local da injeção foram os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificadas, que foram de natureza ligeira a moderada na maioria dos doentes. Globalmente, a anacinra tem um perfil de segurança favorável, sendo o aumento do risco de infeção e a neutropenia os acontecimentos adversos mais frequentemente notificados (113).

O tratamento com anacinra não poderá ser iniciado em doentes com neutropenia. Para além disso, substratos do citocromo P450 poderão aumentar os níveis da citocina IL-1 durante a inflamação. Os efeitos indesejáveis mais relatados foram reações no local de injeção, infeções e infestações, doenças do sangue e do sistema linfático e e doenças do sistema nervoso (113).

## **Ustecinumab**

O ustecinumab é um anticorpo humano monoclonal IgG1 $\kappa$  que atua contra a interleucina-12/23. A eficácia do ustecinumab na HS tem sido estudada retrospectivamente em séries de casos, com resultados variados (114).

O mecanismo de ação do ustecinumab consiste na inibição da bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas ao impedir a ligação da p40 ao seu recetor proteico de recetor da proteína IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células imunitárias. A IL-12 e a IL-23 são interleucinas heterodiméricas segregadas pelas células que ativam antígenos, como macrófagos e células dendríticas que participam em funções imunitárias. IL-12 estimula as células *natural killer* e a diferenciação das células T CD4+ no fenótipo Th1, a IL-23 induz a via T helper 17 (115).

Um estudo relativamente recente, concluiu que o ustecinumab poderá ser uma opção de tratamento eficaz e segura para doentes com HS moderada a grave recalcitrante. A meta-análise de efeitos fixos mostrou uma taxa de resposta combinada de 67%, e mais de 80% dos doentes tinham anteriormente falhado pelo menos um outro agente biológico (116).

Apesar dos benefícios consistentes, os fármacos biológicos devem ser utilizados com cuidado. Durante o tratamento a mulher com potencial para engravidar deverá precaver-se através da utilização de métodos contraceptivos. Apesar de atravessar a placenta, a sua utilização durante a gravidez e amamentação deverá ser utilizada apenas em caso de benefício para o lactante (115). As reações adversas ligeiras estão regularmente documentadas, incluindo dores de cabeça, sintomas semelhantes aos da gripe, fadiga e reações no local da injeção. As reações adversas graves estão sobretudo relacionadas com infeções oportunistas, mas podem incluir perturbações neurológicas, hepatite, lúpus, alergias graves e cancro (115, 117).

### **3.1.3. Tratamento injetável local**

#### **Corticosteroides intralesionais**

A corticoterapia intralesional pode ser útil no tratamento localizado de lesões inflamatórias agudas ou de lesões refratárias, em monoterapia ou combinada com as demais terapêuticas (5, 58).

As injeções intralesionais de triamcinolona 5-10 mg/mL podem ser benéficas na redução da dor e do tempo de resolução dos nódulos de HS. A terapia com corticosteroides intralesionais ocorre através da ativação de recetores glicocorticoides e subsequente bloqueio da produção de citocinas pró-inflamatórias. Este tratamento proporciona uma rápida redução da dor no prazo de 1 a 3 dias. É necessário permitir que os doentes com HS marquem consultas de urgência de forma a receberem injeções intralesionais de corticosteroides pode ajudar a gerir as crises agudas e reduzir a necessidade de os doentes comparecerem nos serviços de urgência (57, 58).

A injeção de triamcinolona está contraindicado em caso de tuberculose ativa, queratite por herpes simplex, psicoses agudas, micoses e parasitoses sistémicas (estrongiloidíase). Os efeitos indesejáveis podem incluir atrofia cutânea e telangiectasias (118).

## **Toxina botulínica**

A toxina botulínica (BTX) é uma neurotoxina produzida e libertada durante o crescimento e reprodução da bactéria *Clostridium botulinum* e apresenta-se sob a forma de sete isoformas diferentes: BTX-A, B, C, D, E, F e G, entre as quais a BTX-A e a BTX-B são as únicas utilizadas comercialmente (119).

A forma de atuação da toxina na HS ainda não se encontra bem estruturada, mas, algumas hipóteses foram surgindo. BTX atua seletivamente nas terminações nervosas colinérgicas periféricas e nas junções musculares reduzindo a secreção de suor mediada por fibras nervosas colinérgicas hiperativas, de forma a bloquear a libertação de acetilcolina. Ao reduzir a excreção de suor, a microbiota da pele e o seu potencial para produzir um efeito pró-inflamatório são simultaneamente diminuídos. Outra hipótese relativamente ao efeito terapêutico é que a toxina pode inibir a função secretora de todo o folículo piloso, o que inclui as glândulas sebáceas e apócrinas. Assim, impediria a rutura e a difusão do material folicular através da derme e poderia subsequentemente impedir a inflamação e a formação do trato sinusal (120).

Atualmente, todos os relatórios relevantes sobre a injeção de BTX no tratamento da HS demonstraram que este método tem um efeito terapêutico positivo e uma boa satisfação dos doentes. No entanto, ainda faltam estudos clínicos em grande escala, prospetivos e controlados. No futuro, devem ser efetuados estudos de maior dimensão. A investigação futura deve também centrar-se na patogénese da HS e na utilização da terapia de injeção de BTX para o seu tratamento. A BTX é fácil de administrar, pode ter menos efeitos secundários do que outros tratamentos disponíveis e é considerada como tendo um perfil de segurança elevado, o que pode apoiar a BTX como um futuro tratamento padrão para a HS (120).

A maioria dos efeitos indesejáveis notificados foram de intensidades ligeira a moderada e reversíveis. Estas reações incluem dores de cabeça e reações no local da injeção (121).

### **3.1.4. Fármacos em ensaios clínicos**

As únicas terapêuticas biológicas aprovadas para o tratamento da hidradenite supurativa moderada a grave são o inibidor do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) adalimumab e o inibidor da interleucina (IL)-17A secucinumab, como já foi mencionado. Um estudo multinacional indicou que quase metade dos doentes manifestaram insatisfação com as intervenções médicas

existentes, o que demonstra a necessidade do aparecimento de novas terapias eficazes que proporcionem respostas rápidas e sustentadas.

O bimecizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 que inibe seletivamente a IL-17F, além da IL-17A, o que, em comparação com inibidores exclusivos da IL-17A, resulta numa inibição adicional do isómero IL-17F-F. A inibição dupla da IL-17F e IL-17A em modelos humanos *in vitro* de hidradenite supurativa com bimecizumab demonstrou ser mais eficaz na supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias do que a inibição de cada isoforma isoladamente. Em ensaios de fase 3, o bimecizumab mostrou uma eficácia superior ao inibidor seletivo da IL-17A, secucinumab, em pacientes com psoríase em placas de moderada a grave (122).

O bimecizumab também demonstrou eficácia em doentes com HS num estudo de fase 2, foi observada uma melhoria clínica significativa e consistente na resposta clínica em comparação com o placebo. Com base nestes resultados, a eficácia e segurança do bimecizumab foram avaliadas em dois ensaios clínicos de fase 3 em pacientes com HS moderada a grave. Tal como em outros programas de fase 3, foram conduzidos dois ensaios independentes e confirmatórios em centros distintos. O principal objetivo destes ensaios foi avaliar a eficácia do bimecizumab em doentes com hidradenite supurativa de moderada a grave (122).

Um ensaio clínico de fase 2a, duplo-cego e de grupos paralelos, envolveu adultos com HS moderada a grave, que foram aleatoriamente distribuídos de forma a receber brepocitinib 45 mg uma vez por dia, caracterizado como um inibidor de JAK1/TYK2, zimlovisertib 400 mg, um inibidor de IRAK4, ropsacitinib 400 mg, um inibidor de TYK2, ou placebo correspondente durante 16 semanas. Conclui-se que os participantes tratados com brepocitinib apresentaram uma maior resposta clínica, enquanto aqueles que receberam zimlovisertib e ropsacitinib não demonstraram melhorias significativas em comparação com o placebo. Estes resultados sugerem que a via JAK/STAT pode ser um alvo imunológico promissor no tratamento da doença, ao contrário da inibição seletiva de IRAK4 ou TYK2, cuja eficácia não foi confirmada (123).

Outro estudo avaliou a segurança e eficácia do orismilast. O orismilast é um inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE4). A fosfodiesterase 4 (PDE4) é uma enzima que regula a sinalização do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), que regula as vias inflamatórias. A inibição da PDE4 regula negativamente as citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- $\alpha$ , o interferão (IFN)-gama, a IL-4, a IL5, a IL-6, a IL-8, a IL-13, a IL-17, a IL-22 e a IL-23 (124). Este ensaio avalia a tolerabilidade, segurança e eficácia do orismilast oral no tratamento da HS, representando a primeira experiência terapêutica com orismilast em pacientes com esta

condição. Para este estudo foram elegíveis os doentes adultos com HS ligeira a grave, tal como definido pelo IHS4-score. O estudo de fase 2a, de centro único, de braço único, aberto foi efetuado no Departamento de Dermatologia do Zealand University Hospital em Roskilde, Dinamarca. Os resultados deste pequeno ensaio sugerem que a inibição de PDE4B/D com orismilast poderá levar a melhorias clínicas na doença. No entanto, são necessários ensaios de maior escala nas doses mais toleráveis, com base nos resultados deste estudo exploratório (125).

### **3.1.5. Novas abordagens terapêuticas**

A canábis tem sido amplamente estudada e utilizada para o alívio da dor, por muitos pacientes que relatam que é mais eficaz do que medicamentos tradicionais. Os pacientes com HS relatam um aumento na quantidade e frequência de uso, devido à sensação de prazer, sendo esta a principal motivação. No entanto, aqueles com formas mais graves de HS também mencionam a dor, o stresse e o apoio moral como razões adicionais para o consumo (126).

Uma pesquisa com 210 pacientes com doenças dermatológicas, incluindo HS, revelou que muitos participantes usavam substâncias, embora poucos atribuíssem esse comportamento diretamente às suas condições de pele. Cremes e óleos de cannabis/cannabinoides foram os preferidos, com a maioria relatando melhorias na condição da pele. No entanto, os doentes com HS tinham uma probabilidade significativamente maior de desenvolver perturbações relacionadas com o consumo de substâncias, sobretudo entre os que tinham 45-64 anos, doentes de cor de pele negra e os que não tinham perturbações depressivas ou de ansiedade concomitantes (126).

Outro estudo analisou as mensagens publicadas numa página de discussão sobre a HS no Reddit, demonstrou que os doentes veem a canábis como um fármaco fundamental para o alívio da dor, mencionando a sua utilização no contexto da gestão da dor, da saúde mental e da apresentação clínica (126).

## 4. Medidas Não Farmacológicas

### 4.1. Cirurgia

Nos últimos anos, as intervenções cirúrgicas têm surgido como vias promissoras para a gestão da HS sintomática. Entre estas intervenções, o *deroofing* cirúrgico e a terapia com laser de dióxido de carbono têm ganho atenção pela sua eficácia na atenuação dos sintomas e na melhoria do bem-estar geral dos doentes (127).

De acordo com os critérios MIBHS (*Mandatory Indications for Surgery in Hidradenitis Suppurativa*), são candidatos a terapêutica cirúrgica os doentes com fistulas (sobretudo fistulas complexas ou fistulas refratárias a terapêutica médica), cicatrizes tipo acordeão ou outras (particularmente se impacto funcional), bridas contráteis cicatriciais, mutilação anatómica ou funcional, suspeita de neoplasia, inflamação refratária a terapêutica médica (128).

Lesões solitárias podem ser tratadas através de excisão local, *deroofing* ou excisão poupadora de tecido cutâneo utilizando *peeling* eletrocirúrgico (STEEP) (128).

O STEEP consiste em excisões tangenciais sucessivas do tecido lesional e fibroso até alcançar o fundo epitelizado dos tratos sinusais, sendo a área deixada aberta para cicatrização por segunda intenção. Esta técnica poupadora de tecido apresenta baixas taxas de recidiva e elevada satisfação dos pacientes, com tempos de cicatrização relativamente curtos e resultados estéticos favoráveis. No caso da doença severa e disseminada é necessária uma ressecção extensa (excisão ampla ou radical), incluindo a ressecção de lesões crónicas inativas que podem ser precursoras de recidivas (128).

Os doentes com HS em estágio III de Hurley precisam de ressecção radical com reconstrução imediata ou encerramento primário retardado, seguido de terapêutica biológica adjuvante. No entanto, foram efetuados estudos que indicam que na presença de túneis e nódulos profundos, pode ocorrer recorrência local se a excisão não for suficientemente ampla. Por esta razão é aconselhado que se proceda primeiro a uma descolagem ou a uma excisão local ampla das lesões crónicas, quando os doentes estão a receber terapêutica biológica, seguida de uma excisão radical. A combinação de terapêutica biológica com cirurgia tem uma maior probabilidade de conseguir uma redução de 75% na contagem de nódulos ativos (129).

#### 4.1.1. Incisão e drenagem

A incisão e drenagem podem ser utilizadas como modalidade de tratamento em casos agudos, particularmente em abscessos flutuantes e dolorosos com acumulação de pus. Este procedimento proporciona alívio rápido da dor. No entanto, esta abordagem não intervém ativamente no tecido afetado. Assim, o alívio proporcionado é temporário e está associado a uma taxa de recorrência de quase 100% (129).

Atualmente, existem apenas alguns relatos de casos disponíveis sobre procedimentos de incisão e drenagem, e a evidência que apoia o seu uso na HS é limitada. Como o *deroofing* pode ser realizado com o mesmo equipamento e requer aproximadamente o mesmo tempo, os especialistas recomendam o *deroofing* em detrimento da incisão e drenagem (128).

#### 4.1.2. Cirurgia Plástica e Reconstructiva

A cirurgia Plástica e Reconstructiva inclui excisões localizadas complexas, excisões alargadas com encerramento primário ou reconstrução por retalho ou enxerto ou cicatrização por segunda intenção (5).

A terapêutica de excisão é o tipo de cirurgia mais utilizada na HS. Este é um método benéfico para pequenas lesões precoces do estágio I ou II de Hurley, particularmente se forem discretas e separadas por grandes áreas de tecido saudável. No entanto, podem ocorrer recidivas pós-operatórias de HS em até 20%-50% dos doentes (129).

Além disso, trata-se de uma abordagem mais invasiva, que visa remover completamente o tecido danificado. A excisão é limitada, quando cada área doente é cortada separadamente com uma margem de tecido saudável, e ampla, quando uma área que abriga todas as lesões é removida. A excisão radical de toda a região corporal afetada pela doença é indicada nos casos particularmente graves (128).

Tradicionalmente, HS tem sido tratada com excisão local com margens variáveis. Este método é benéfico para lesões pequenas e precoces do estágio I ou II de Hurley, particularmente se forem discretas e separadas por grandes áreas de tecido saudável. A excisão alargada e a reconstrução com retalho estão associadas a taxas de recorrência mais baixas. Tipicamente, a excisão alargada envolve a remoção de uma lesão com uma margem clara. Atualmente, é considerado um tratamento eficaz para remover as áreas afetadas e reduzir a recorrência. A excisão radical pode ser realizada com sucesso em todas as localizações da doença, desde o estágio I até o III de Hurley. Em pacientes com lesões no estágio III de Hurley, a excisão de

toda a pele com folículos pilosos da área anatômica afetada é necessária para a erradicação da doença (129).

Na reconstrução de defeitos extensos, como em excisões radicais amplas, é necessário um cuidado adicional para preservar a função e proporcionar resultados estéticos aceitáveis. O encerramento primário, que envolve o uso de suturas ou agrafos, é frequentemente utilizado para fechar excisões de menor dimensão, especialmente em casos de grau mais leve. No entanto, se as lesões não forem excisadas de forma eficaz, a doença pode recidivar na periferia da ferida, resultando em deiscência.

A cicatrização por segunda intenção é considerada a abordagem ideal para minimizar o risco de recidiva após a excisão, embora possa ser um desafio em casos de defeitos de grandes dimensões, sendo necessário considerar outras técnicas. É descrita como o processo pelo qual uma ferida é deixada aberta intencionalmente em vez de ser reaproximada de forma a se encher de tecido de granulação e acaba por se reepitelizar ao longo do tempo (128).

A reconstrução com enxerto de pele ou retalho é realizada quando o encerramento primário não é viável. Enxertos de pele de espessura parcial, geralmente em malha, são frequentemente utilizados em feridas de grandes dimensões. Os enxertos de pele constituem uma boa opção para fechar grandes feridas após a excisão (129).

Tendo em conta que os folículos pilosos e as glândulas sudoríparas estão envolvidos na etiologia da condição, o enxerto de pele de espessura parcial (STSG), que não contém apêndices cutâneos, pode ser uma técnica eficaz de encerramento da ferida. No entanto, as desvantagens deste método incluem a ferida no local dador e as cicatrizes de contratura nas áreas onde os enxertos são aplicados (particularmente na axila e na virilha) (129).

Os retalhos locais também são uma boa opção para o fecho de feridas após excisão. A excisão radical de toda a pele afetada, seguida da cobertura do defeito com retalhos, é o método de tratamento preferencial em casos graves e recorrentes. São uma técnica que não envolve tensão (129).

### **4.1.3. Deroofing**

A técnica de *deroofing* foi descrita pela primeira vez por Mullins e outros investigadores em 1959. Na década de 1980, a técnica foi modificada com a preservação do fundo da lesão exposta (128).

Este procedimento é eficaz na HS ligeira a moderada (estádio I e II de Hurley) e visa a excisão cirúrgica do "teto" ou da pele sobrejacente do trato da HS, permitindo uma cicatrização secundária. Trata-se de uma técnica de economia de tecidos através da qual o "teto" de um abcesso, quisto ou trato sinusal é removido cirurgicamente com electro cauterio ou faca (129). Assim, providencia o alívio dos sintomas aos doentes que lutam contra o impacto físico e emocional da doença. No entanto, apesar da sua eficácia, subsistem preocupações relativamente às taxas de recorrência e ao potencial de complicações (46).

O *deroofing* trata-se de um método seguro que não requer equipamento especializado e é de fácil execução (129).

A eficácia do procedimento foi determinada com base na taxa de recidiva e a satisfação global do paciente, avaliada numa classificação de 1 a 10, sendo 10 o máximo de satisfação. Após um período de acompanhamento de 34 meses, os investigadores descobriram 83% dos casos, onde a doença não recidivou e, 15% dos casos são caracterizados como uma recidiva. A recidiva ocorreu na forma de um pequeno nódulo inflamatório da cicatriz, com menos de 0,5 centímetros ao todo. (46).

## **4.2. Terapias baseadas em princípios físicos**

### **4.2.1. Tratamento cirúrgico com laser dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>)**

O tipo de laser mais utilizado é o laser CO<sub>2</sub>. Com um comprimento de onda de 10.600 nanómetros. Tem sido utilizado para tratar a HS, recorrendo a configurações ablativas ou fracionadas (130, 131).

O laser de CO<sub>2</sub> permite o tratamento das lesões dos tratos sinusais de HS sob anestesia local, em ambiente de consultório. Este procedimento resulta numa remoção mínima do tecido não afetado, promovendo uma melhor cicatrização da ferida e oferecendo propriedades hemostáticas que permitem uma visualização mais clara do campo operatório. Este fator possibilita uma avaliação mais precisa, facilitando a identificação de tecido vermelho e hemorrágico (130, 131).

A hemóstase imediata proporciona um campo cirúrgico sem sangue, com excelente visibilidade para identificar todos os trajetos fistulosos, maximizando a preservação do tecido normal circundante. Após a remoção da lesão, a ferida resultante é geralmente deixada para cicatrizar por segunda intenção (128, 130).

Diversos investigadores também têm combinado o uso do laser de CO<sub>2</sub> com várias terapias adjuvantes para prevenir, de forma mais eficaz, a recidiva da doença. Um estudo descreveu o uso da excisão com laser de CO<sub>2</sub> em combinação com marsupialização, uma técnica em que as margens de um abscesso são suturadas. Através desta abordagem, a recidiva ocorreu em apenas 1% das áreas tratadas. Também a combinação do laser de CO<sub>2</sub> fracionado com o *neodymium:yttrium aluminum garnet* (Nd:YAG) de pulso longo apresentou resultados superiores no tratamento de HS em comparação com o uso isolado do laser Nd:YAG. Nd:YAG é um laser de meio sólido que visa a melanina e a hemoglobina sendo eficaz no tratamento da HS através da destruição dos folículos pilosos terminais. Outro estudo revelou que, ao tratar a hidradenite supurativa com laser de CO<sub>2</sub> isoladamente, a doença recidivava. Contudo, a remoção dos tratos sinusais da hidradenite supurativa com *deroofing* utilizando laser de CO<sub>2</sub>, seguida de tratamento com Nd:YAG, preveniu a recidiva (130, 132).

As vantagens do tratamento incluem uma melhor cicatrização, preservação do tecido normal e menor deformação dos locais tratados em comparação com a excisão cirúrgica, com ou sem enxertos (128).

Comparativamente ao *deroofing* cirúrgicos ambos demonstram eficácia no alívio dos sintomas, os dados de diversos estudos sugerem um panorama mais complexo em relação às taxas de recidiva e aos resultados a longo prazo. As taxas de recidiva associadas ao *deroofing* cirúrgico tendem a ser superiores às observadas no tratamento com laser CO<sub>2</sub>, o que destaca a importância de considerar o potencial de recidiva da doença ao selecionar a intervenção mais adequada (132).

### 4.2.2. Outras terapias

A terapia fotodinâmica (PDT) tem interesse como potencial opção de tratamento para a HS. A PDT está aprovada pela FDA para o tratamento de queratoses actínicas, mas também tem sido utilizada *off-label* por dermatologistas para tratar várias outras condições, incluindo o cancro da pele não melanoma e doenças inflamatórias da pele. A PDT envolve a administração de um agente fotossensibilizador tópico ou sistémico seguido de irradiação por uma fonte de luz para criar espécies reativas de oxigénio (133).

O laser e a luz intensa pulsada (LIP) são preconizados para os três tipos de tratamento: cirúrgico, anti-inflamatório e preventivo (através da redução dos pelos). A LIP é uma fonte de luz pulsada policromática, não coerente e de largo espectro (lâmpada de xénon). No contexto da HS, é utilizada para foto termólise seletiva, que atinge os cromóforos específicos de hemoglobina ou melanina. Quando tem como alvo a hemoglobina, obtém-se um efeito anti-inflamatório. Quando tem como alvo a melanina, a foto termólise destrói o folículo piloso ou provoca a necrose do folículo piloso no interior do quisto. Esta última pode evitar novas crises da doença, reduzindo o número de pelos na área anatómica afetada (131).

Em indivíduos com HS moderada a grave a radiofrequência (RF) poderá ser um método eficaz para o tratamento das lesões. É um método pouco invasivo que tem demonstrado resultados positivos em condições como a acne vulgar. A RF leva à estimulação da síntese de colagénio e à melhoria das cicatrizes, minimizando os danos térmicos na derme. A aplicação de radiofrequência, isoladamente ou em combinação com outros métodos invasivos e não invasivos, como a luz intensa pulsada (IPL), tem sido associada a uma melhoria notável da HS (134).

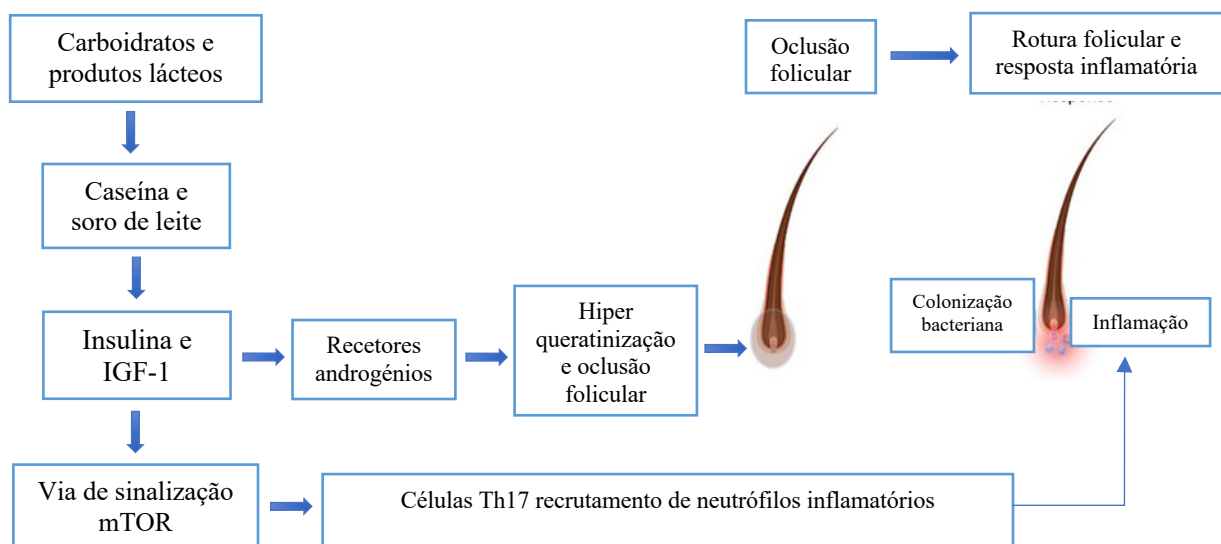
### 4.3. Dieta e atividade física

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica para analisar os efeitos de várias dietas na HS. Alguns estudos sugerem que as dietas ricas em gordura e açúcar podem aumentar os sintomas através do aumento de citocinas inflamatórias como o TNF-alfa, IL-1 $\beta$  e IL-17. Por outro lado, a adesão à dieta mediterrânica, rica em frutos, vegetais, cereais integrais e gorduras saudáveis, tem sido associada a uma redução da gravidade da doença, provavelmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias. No entanto, estes resultados são preliminares e requerem mais investigações. As dietas de eliminação, particularmente as que excluem os laticínios e o glúten, também mostraram resultados positivos em casos individuais. No entanto, estas intervenções

só devem ser consideradas para doentes com sensibilidades ou intolerâncias confirmadas, ou numa base caso a caso. A dieta cetogénica, caracterizada por um baixo teor de hidratos de carbono e um elevado teor de gorduras, demonstrou potenciais benefícios na redução dos marcadores de gravidade da doença e da inflamação em alguns estudos (135).

Alguns estudos identificaram a vitamina D, o zinco e os ácidos gordos ómega-3 como nutrientes potencialmente benéficos na gestão da HS. Estes nutrientes possuem propriedades anti-inflamatórias e podem ajudar a regular o sistema imunitário (135).

Alimentos com elevado índice glicémico, incluindo comida processada, bebidas, pizza, batatas e pão branco, provocam picos rápidos de glicose no sangue. Os produtos lácteos e os hidratos de carbono simples também elevam a insulina e o fator de crescimento semelhante à IGF-1, desregulando a proteína FOXO1. A supressão da FOXO1 resulta numa maior atividade dos recetores de androgénio, no aumento da função sebácea e na proliferação de queratinócitos na acne, enquanto ativa a sinalização do complexo mTORC1, promovendo a hiperqueratinização que contribui para a oclusão folicular (136). Para além disso, a sinalização mTOR regula a diferenciação das células Th17, um importante subconjunto pró-inflamatório de células T helper envolvidas no recrutamento de neutrófilos inflamatórios. A **Figura 4.3.1** representa o mecanismo de sinalização do alvo da mTOR na HS (135).



**Figura 4.3.1.** Mecanismo de sinalização do alvo da mTOR na hidradenite supurativa. Adaptado de (135).

A levedura de cerveja, também conhecida como *Saccharomyces cerevisiae*, é um fungo unicelular que participa na fermentação do álcool e que se encontra habitualmente em produtos de pastelaria (p. ex., piza, bolachas, pão, bolos), vinagre, chá preto, molhos de soja, queijo fermentado (p. ex., gorgonzola), cogumelos, vinho e cerveja. O seu potencial papel como fator contribuinte na patogénese da HS tem sido debatido (136).

Embora as intervenções dietéticas que dão prioridade à qualidade dos alimentos em detrimento da quantidade de calorias se revelem promissoras na gestão da HS, é essencial reconhecer que é uma doença heterogénea. As respostas individuais às intervenções dietéticas podem variar significativamente e, atualmente, não existem estudos prospetivos controlados que demonstrem uma influência positiva definitiva das intervenções dietéticas nos resultados da HS. No entanto, vale a pena explorar e recomendar escolhas alimentares mais saudáveis aos doentes, centrando-se em alimentos minimamente processados e na qualidade geral da dieta (137).

#### **4.4. Apoio psicológico**

A depressão é frequente em indivíduos com HS e tem um grande impacto na forma como percecionam a dor. Além disso, a avaliação psicológica é comprovada de forma a gerir a dor crónica. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) e terapia de aceitação e comprometimento (TAC) são exemplos deste tipo de terapias (138).

A TCC é a primeira linha de tratamento psicossocial para a dor crónica. A TCC baseia-se na resolução de problemas com o objetivo de reduzir a dor e o sofrimento psicológico através de relações causais entre a dor crónica, os pensamentos, as emoções e as ações; os conceitos chave são a reestruturação cognitiva, o relaxamento e o ritmo de atividade. Os médicos podem juntar-se a estes grupos e partilhar informações atualizadas e precisas para promover um tratamento precoce e eficaz (138).

A TAC aplicada na dor crónica visa promover a flexibilidade psicológica através da aceitação, desfusão, consciência do momento presente e ações valorizadas. Como se baseia na TCC, a TAC ajuda o doente a separar a experiência da dor física do sofrimento emocional, com o objetivo de diminuir o sofrimento quando a eliminação total da dor física não é possível. Uma abordagem psicológica à dor crónica, em colaboração com os profissionais de saúde comportamentais, no tratamento da dor em condições como a HS deve ser feita numa base multidisciplinar (138).

Os grupos de apoio são extremamente importantes para os pacientes com HS, uma vez que reduzem o isolamento e promovem a partilha de experiências e sabedoria. As redes sociais também permitem aos pacientes pesquisar informação autonomamente, pois os sintomas associados à HS são muitas vezes impossíveis ou inaceitáveis de discutir com os médicos. De facto, plataformas de redes sociais contribuíram para a conscientização da HS, já que uma campanha acompanhante na Itália levou a mais de 500 novos diagnósticos. Redes como o *Facebook*, *Instagram* e *Tiktok* são, de facto, comunidades onde os pacientes recebem apoio e educação. No entanto, é extremamente importante, ao mesmo tempo, estar atento à desinformação, tornando necessária a presença de profissionais de saúde que forneçam informações precisas e atualizadas que ajudem a diagnosticar rápida e eficazmente (7).

## **5. Papel do Farmacêutico**

Os medicamentos desempenham um papel essencial e indispensável nos serviços de saúde. Os farmacêuticos são profissionais especificamente formados e instruídos para gerir o fornecimento de medicamentos aos doentes de forma a garantir que são utilizados de forma segura e eficaz. O farmacêutico também atua garantindo o acesso à inovação terapêutica de qualidade (8).

Os profissionais farmacêuticos, em qualquer das posições que ocupam no sistema de saúde, exercem a sua atividade como agentes de saúde, contribuindo assim para melhorar o acesso aos cuidados de saúde, prevenir a doença e promover a saúde. Com o aumento das doenças crónicas nos sistemas de saúde, a falta de adesão, a deteção de falhas na farmacoterapia, a polimedicação, etc., estão a tornar-se ainda mais importantes os farmacêuticos, devem ajudar nestas tarefas, não só para melhorar as despesas de saúde, mas também para diminuir os riscos evitáveis devido a ineficiências do sistema (8).

O farmacêutico deve desempenhar um papel global que vai para além do medicamento em si e do processo farmacoterapêutico de melhoria da segurança do uso do medicamento, e que diz respeito à sua atividade clínica, na qual é colabora com o resto da equipa de saúde pela melhoria dos resultados clínicos, da qualidade de vida e económicos. É responsabilidade do farmacêutico: ser um agente de saúde próximo e disponíveis para os pacientes; garantir a eficácia dos medicamentos; gerir e notificar os efeitos indesejáveis, para além de prevenir os danos causados pelos medicamentos; promover o uso responsável de medicamentos; realizar o

acompanhamento clínico dos doentes e garantir sua adesão; participar na elaboração e utilização de diretrizes e protocolos; Coordenar com outros profissionais de saúde; identificar e gerir problemas de saúde e realizar atividades de promoção da saúde (8).

### **Medidas não farmacológicas**

A educação do paciente deve incluir o esclarecimento de que a doença não é contagiosa nem causada por falta de higiene. É importante aconselhar o aviso imediato de lesões para que o tratamento seja iniciado atempadamente, de forma a prevenir a progressão da doença. Devem ser discutidas modificações no estilo de vida, como manter um peso saudável, deixar de fumar e evitar traumatismos na pele. Os pacientes devem também ser informados sobre os riscos e benefícios dos tratamentos disponíveis, sendo recomendada a terapia mais eficaz para o estado atual da doença. A educação e o apoio psicossocial são igualmente componentes essenciais (139).

A higiene local e os cuidados com as feridas na HS têm como objetivo controlar a drenagem e o odor, aliviar a dor, prevenir infecções bacterianas e suprimir respostas imunológicas anómalas. Uma atenção minuciosa aos cuidados com as feridas é essencial para o controlo da doença (139).

Embora a falta de higiene não seja uma causa da HS, pode contribuir para o odor e para o aumento da frequência de surtos. Banhos são úteis pelos seus efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios generalizados. Os banhos com lixívia, utilizando 1/4 de chávena de ácido hipocloroso (HOCl) diluído numa banheira meio cheia, 2 a 3 vezes por semana, podem reduzir a carga bacteriana e o mau odor dos pacientes. O suor, o calor e a humidade nas áreas intertriginosas favorecem o crescimento microbiano e a exacerbação da HS. A exposição prolongada a ambientes quentes e húmidos deve ser evitada, e os pacientes devem ser orientados a enxaguar com água após o exercício físico e a exposição a ambientes quentes e húmidos (139).

É responsabilidade do farmacêutico educar o doente em relação às modificações necessárias no estilo de vida de forma a controlar a doença. Roupas ásperas e irritantes podem aumentar a dor, o desconforto e a formação de lesões, devido às forças de fricção, especialmente tecidos não respiráveis, como poliéster e *nylon*, que retêm suor e promovem um ambiente quente para o crescimento bacteriano. Os pacientes devem evitar roupa interior apertada, calças justas, cintos e soutiens, particularmente sobre a pele danificada. É recomendado o uso de tecidos de algodão soltos (139).

Modificações no estilo de vida, incluindo a perda de peso, devem ser fortemente enfatizadas, uma vez que vários estudos encorajadores relataram melhorias significativas, e até resolução das lesões de HS, com a perda de peso. A cessação do tabagismo deve ser também incentivada para todos os pacientes com HS, com a possibilidade de encaminhamento para programas especializados de cessação, quando apropriado e disponível (139).

Os sintomas da HS, como dor debilitante, comichão, odor desagradável e drenagem, podem perturbar o sono de forma crônica. A comichão e a dor afetaram significativamente a frequência da insônia, sendo a dor o fator que mais impactou negativamente a qualidade do sono. Os pacientes com HS devem ser questionados sobre a qualidade do sono, e os planos de tratamento devem incorporar medidas de higiene do sono (139).

É essencial abordar as alterações dietéticas com cautela, reconhecendo que não podem constituir, por si só, uma solução abrangente para os desafios multifacetados colocados pela HS. A terapêutica farmacológica continua a ser a base do tratamento, salientando a necessidade de explorar outras intervenções eficazes (135, 139).

### **Farmacêutico Comunitário**

O farmacêutico comunitário poderá ter um papel importante no diagnóstico. Os farmacêuticos poderão avaliar se o encaminhamento a um médico especialista é ou não necessário. Os farmacêuticos, portanto, exigem algum nível de capacidade diagnóstica para garantir um curso de ação apropriado para o paciente (9).

Um estudo qualitativo recente revelou que a falta de tempo e o conhecimento inadequado em dermatologia são barreiras identificadas pelos farmacêuticos para o controle de problemas sintomáticos de pele. Portanto, é importante destacar o papel de triagem desempenhado pelos farmacêuticos e incentivar os pacientes a procurarem-nos como o primeiro recurso para aconselhamento sobre problemas de pele. A pesquisa futura deve abordar não apenas a educação dos farmacêuticos em dermatologia, mas também estratégias para uma melhor gestão do tempo, possivelmente envolvendo maior delegação de responsabilidades a outros membros da equipe de farmácia (9).

Para além das medidas não farmacológicas, o farmacêutico deverá aconselhar o doente sobre o uso correto de medicamentos prescritos e produtos de cuidados da pele recomendados (140). Instruir sobre a aplicação de cremes tópicos e o uso de antibióticos, se prescritos; conferir os medicamentos já utilizados pelos pacientes de forma a garantir que não haja interações medicamentosas; informar os pacientes sobre possíveis efeitos indesejáveis dos medicamentos

e como controlá-los; recomendar produtos de cuidado com a pele que sejam suaves e não irritantes. Evitar produtos que possam exacerbar a condição, como aqueles com fragrâncias ou ingredientes abrasivos; orientar sobre a limpeza adequada e a escolha de curativos apropriados para lesões, ajudando a controlar a drenagem e o odor, e a prevenir infecções secundárias; ouvir e apoiar os pacientes, reconhecendo o impacto emocional e social da HS. Oferecer informações sobre grupos de apoio e recursos para ajudar a lidar com o estigma e a carga emocional da doença (9).

### **Farmacêutico hospitalar**

As doenças crônicas em geral, mas particularmente as doenças inflamatórias, exigem a criação de equipas multidisciplinares que incluam prestadores de cuidados de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros e imunologistas), bem como gestores hospitalares e doentes, para definir e implementar as estratégias necessárias para que os profissionais possam proporcionar aos doentes um padrão de cuidados abrangente e coordenado (10).

Os farmacêuticos hospitalares, responsáveis pela administração dos medicamentos biológicos, devem desempenhar um papel fundamental no acompanhamento farmacoterapêutico destes doentes, nomeadamente quando são chamados a detetar, evitar e resolver problemas relacionados com a medicação e a prevenir acontecimentos indesejáveis potencialmente nocivos relacionados com os medicamentos (10, 140).

Anteriormente, os doentes eram tratados individualmente por cada um dos médicos especialistas relativamente à patologia associada. Atualmente, existe uma tendência crescente para que os especialistas de diferentes especialidades se associem a prestadores de cuidados de saúde de outros domínios como é o caso dos farmacêuticos de forma prestar aos doentes cuidados mais abrangentes. Futuramente, cada vez mais os farmacêuticos hospitalares devem responder às necessidades atuais e futuras dos doentes em ambulatório (10).

O doente com HS é um doente crónico que, como tal, requer um acompanhamento exaustivo, tanto em termos de cuidados de saúde como de cuidados farmacêuticos. O farmacêutico deve verificar a adequação e a necessidade do tratamento prescrito, bem como a sua eficácia e segurança. Isto é especialmente importante nestes casos, uma vez que uma parte essencial da sua terapia se baseia no uso prolongado de antibióticos. O farmacêutico constitui uma mais valia, tanto em termos de adequação da prescrição como de adesão ao tratamento por parte do doente, não só para garantir a eficácia do tratamento, mas também para atuar na

prevenção de potenciais resistências bacterianas e prever a forma como este uso prolongado de antibióticos pode afetar outros processos e as complicações a que pode conduzir (8).

No caso do doente com HS, o farmacêutico intervém igualmente na reconciliação da medicação. Este aspeto é particularmente importante no caso dos doentes submetidos a tratamento com terapêutica biológica, uma vez que esta requer um acompanhamento específico e uma administração adequada. É importante salientar que os sistemas de prescrição eletrónica devem incluir o algoritmo de tratamento e prescrição para doentes com HS bem como os requisitos específicos associados a determinados medicamentos (8).

Devem ser promovidas ações de formação, bem como a realização de estudos que melhorem o conhecimento sobre a doença, entre os farmacêuticos (8).

A colaboração entre as diferentes associações científicas farmacêuticas já em curso pode servir de base para a implementação de iniciativas e campanhas que ajudem a aumentar a consciencialização e o conhecimento sobre a HS na população em geral. Isto promoveria a deteção precoce da HS na população e, além disso, ajudaria a diminuir a banalização dos sintomas, o estigma, o isolamento e a falta de compreensão de que estes doentes são vítimas devido ao desconhecimento da sua doença (8).

## 6. Conclusão

A HS é uma doença crónica cujo diagnóstico e o início do tratamento adequados são atrasados, o que demonstra a complexidade da patologia e a falta de tratamento adequado, proporcionando consequentemente um mau prognóstico.

O tratamento da doença deverá ser adaptado à sua gravidade. Antibióticos, tanto de administração tópica quanto sistémica, são fármacos de primeira escolha no tratamento, como é o caso da clindamicina, rifampicina e tetraciclina ou até a escolha de um tratamento triplo.

Para casos menos graves, alguma evidência sugere que o resorcinol tópico, a acitretina sistémica, e a dapsona podem ser eficazes. Também as terapêuticas antiandrogénicas podem ser utilizadas em mulheres. Em casos mais graves, a terapia biológica deve ser aplicada. A este respeito, salienta-se que o adalimumab é o único fármaco biológico anti TNF-alfa com eficácia comprovada aprovado pela FDA. Outros medicamentos biológicos estão disponíveis, mas são de uso *off-label*, uma vez que estão aprovados para outras patologias. Além disso, a cirurgia, antes vista como último recurso, agora pode ser aplicada em fases mais ligeiras da doença, com o objetivo de limitar a sua progressão.

O farmacêutico desempenha um papel importante na gestão da HS, podendo guiar e cuidar dos pacientes. Esta Dissertação demonstra o seu papel no suporte terapêutico, visto que a adesão e a informação adequada quanto ao tratamento são determinantes do sucesso de qualquer terapia. O farmacêutico auxilia na escolha da medicação, monitoriza os efeitos indesejáveis, assegura a adesão e o uso racional da farmacoterapia.

A HS permanece uma condição desafiadora a ser tratada, devido à diversidade das suas manifestações e à resposta aos fármacos disponíveis. O desenvolvimento de novas terapias biológicas e uma abordagem cada vez mais personalizada do tratamento, levando em conta as características específicas dos pacientes, são cruciais para o progresso no controlo da doença. Assim, a gestão multidisciplinar é relevante, tendo em vista a implicação psicológica e social da patologia.

Conclui-se que, apesar dos avanços no tratamento, existe uma necessidade imediata por novas investigações sobre a etiologia e a patogénese da HS, de modo a proporcionar o desenvolvimento de intervenções mais eficazes.



## Referências bibliográficas

1. Ballard K, Shuman VL. Hidradenitis Suppurativa. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Agnese ER, Tariche N, Sharma A, Gulati R. The Pathogenesis and Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Cureus*. 2023;15(11):49390.
3. Satoh TK. Genetic mutations in pyoderma gangrenosum, hidradenitis suppurativa, and associated autoinflammatory syndromes: Insights into pathogenic mechanisms and shared pathways. *J Dermatol*. 2023;51(2):160-71.
4. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, *et al*. Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells*. 2021;10(8):2094.
5. Cabete J, Martins IA. Guidelines for the Management of Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Med Port*. 2023;36(2):133-9.
6. Tsentemidou A, Vakirlis E, Bakirtzi K, Chatzi-Sotiriou T, Lallas A, Kiritsi D, *et al*. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa: A systematic review and novel data from a Greek cohort. *Australas J Dermatol*. 2024;65(4):378-80.
7. Snyder CL, Chen SX, Porter ML. Obstacles to Early Diagnosis and Treatment of Hidradenitis Suppurativa: Current Perspectives on Improving Clinical Management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:1833–41.
8. HERCULES Task Force. HERCULES: Action framework for integrating health and social care in adolescence [Internet]. *Adolescencia y Salud*; 2017 [2/08/2024]. Disponível em: <https://www.adolescenciasema.org/ficheros/HERCULES%20Informe/Informe%20Hercules%20ENG%205-06-17.pdf>
9. Tucker R, DuffyJohannah. The Role of Community Pharmacists in the Management of Skin Problems. *Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems*. 2014;1(1).
10. González-Fernández MÁ, Jiménez-Nácher I, Villamañán-Bueno E, García-Trevijano M, Herrero A. The role of the pharmacist within an immune-mediated inflammatory disease unit. 2021;45(6):305-16.
11. Revuz J. Maladie de Verneuil. *La presse Médicale*. 2020;1(4):337-346.
12. Sadaf M, Gholami A, Hejrati L, Rohani M, Rafiei-Sefiddashti R, Hejrati A. Hidradenitis suppurativa; classification, remedies, etiology, and comorbidities; a narrative review. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(11):4009-16.

13. Krajewski PK, Szepietowski JC, Martorell A. Tunnels in Hidradenitis Suppurativa: Active Inflammatory Entities with Specific Molecular and Genetic Profiles - A Narrative Review. *Dermatology*. 2023;239(3):323-7.
14. Nowak-Liduk A, Kitala D, Ochała-Gierek G, Łabuś W, Bergler-Czop B, Pietrauska K, *et al.* Hidradenitis Suppurativa: An Interdisciplinary Problem in Dermatology, Gynecology, and Surgery - Pathogenesis, Comorbidities, and Current Treatments. *Life (Basel)*. 2023;13(9):1895.
15. Bukvić Mokos Z, Markota Čagalj A, Marinović B. Epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Clin in Dermatol*. 2023;41(5):564-75.
16. Young KZ, Dimitrion P, Zhou L, Adrianto I, Mi Q-S. Sex-biased immunological processes drive hidradenitis suppurativa. *Front Immunol*. 2023;4(14):1167021.
17. Costa-Silva M, Azevedo F, Lisboa C. Avanços na Hidradenite Supurativa: Da Etiopatogenia ao Tratamento. *Revista SPDV*. 2018;76(1).
18. Chu Y-L, Yu S. Hidradenitis Suppurativa: An Understanding of Genetic Factors and Treatment. *Biomedicines*. 2024;12(2):338.
19. Smith SDB, Okoye GA, Sokumbi O. Histopathology of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Dermatopathology (Basel)*. 2022;9(3):251-7.
20. Duchatelet S, Miskinyte S, Delage M, Ungeheuer M-N, Lam T, Benhadou F, *et al.* Low Prevalence of GSC Gene Mutations in a Large Cohort of Predominantly Caucasian Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2020;140(10):2085-8.
21. Jfri AH, O'Brien EA, Litvinov IV, Alavi A, Netchiporouk E. Hidradenitis Suppurativa: Comprehensive Review of Predisposing Genetic Mutations and Changes. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(5):519-27.
22. Molinelli E, Sapigni C, Campanati A, Brisigotti V, Offidani A. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues of biologic therapies currently used in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;12(11):1019-37.
23. Li X, Jiang L, Huang Y, Ren Z, Liang X, Wang P. A gene dysfunction module reveals the underlying pathogenesis of hidradenitis suppurativa: An update. *Australas J Dermatol*. 2020;61(1):e10-e4.
24. Xing E, Billi AC, Gudjonsson JE. Sex Bias and Autoimmune Diseases. *J Invest Dermatol*. 2022;142(3):857-66.

25. Pratap Kashyap M, Khan J, Sinha R, Jin L, Atigadda V, Deshane JS, *et al.* Advances in molecular pathogenesis of hidradenitis suppurativa: Dysregulated keratins and ECM signaling. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;128:120-9.
26. Witte-Händel E, Wolk K, Tsaousi A, Irmer ML, Mößner R, Shomroni O, *et al.* The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and Contributes to Skin Infiltration and Destruction. *J Invest Dermatol.* 2019;139(6):1294-305.
27. Huynh FD, Damiani G, Bunick CG. Rethinking Hidradenitis Suppurativa Management: Insights into Bacterial Interactions and Treatment Evolution. *Antibiotics (Basel).* 2024;17(13):268.
28. Malvaso D, Calabrese L, Chiricozzi A, Antonelli F, Coscarella G, Rubegni P, *et al.* IL-17 Inhibition: A Valid Therapeutic Strategy in the Management of Hidradenitis Suppurativa. *Pharmaceutics.* 2023;15(10):2450.
29. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2022;13:888392.
30. Huynh FD, Damiani G, Bunick CG. Rethinking Hidradenitis Suppurativa Management: Insights into Bacterial Interactions and Treatment Evolution. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(3):268.
31. Kanni T, Zenker O, Habel M, Riedemann N, Giamarellos-Bourboulis EJ. Complement activation in hidradenitis suppurativa: A new pathway of pathogenesis? *Br J Dermatol.* 2018;179(2):413-9.
32. Melchor J, Prajapati S, Pichardo RO, Feldman SR. Cytokine-Mediated Molecular Pathophysiology of Hidradenitis Suppurativa: A Narrative Review. *Skin Appendage Disord.* 2024;10(3):172–9.
33. Aarts P, Dudink K, Vossen ARJV, van Straalen KR, Ardon CB, Prens EP, *et al.* Clinical Implementation of Biologics and Small Molecules in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Drugs.* 2021;81(13):1397–410.
34. Zouboulis CC, Frew JW, Giamarellos-Bourboulis EJ, Jemec GBE, del Marmol V, Marzano AV, *et al.* Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment. *Exp Dermatol.* 2021;30(S1):8-17.
35. Garg A, Naik HB, Kirby JS. A Practical Guide for Primary Care Providers on Timely Diagnosis and Comprehensive Care Strategies for Hidradenitis Suppurativa. *Am J Med.* 2023;136(1):42-53.

36. Goldberg S, R, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1045-58.
37. Rached NA, Gambichler T, Dietrich JW, Ocker L, Seifert C, Stockfleth E, *et al.* The Role of Hormones in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15250.
38. Montero-Vilchez T, Valenzuela-Amigo A, Cuenca-Barrales C, Arias-Santiago S, Leyva-García A, Molina-Leyva A. The Role of Oral Contraceptive Pills in Hidradenitis Suppurativa: A Cohort Study. *Life (Basel).* 2021;11(7):697.
39. Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):990-8.
40. Gratton R, Del Vecchio C, Zupin L, Crovella S. Unraveling the Role of Sex Hormones on Keratinocyte Functions in Human Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3132.
41. Chung MG, Preda-Naumescu A, Yusuf N. Hidradenitis Suppurativa: Consequences of Microbiome Dysbiosis on Immune Dysregulation and Disease Severity. *Indian J Dermatol.* 2022;67(6):699–704.
42. Naik HB, Jo J-H, Paul M, Kong HH. Skin Microbiota Perturbations Are Distinct and Disease Severity-Dependent in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2020;140(4):922-5.
43. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):999-101.
44. de Oliveira ASLE, Bloise G, Moltrasio C, Coelho A, Agrelli A, Moura R, *et al.* Transcriptome Meta-Analysis Confirms the Hidradenitis Suppurativa Pathogenic Triad: Upregulated Inflammation, Altered Epithelial Organization, and Dysregulated Metabolic Signaling. *Biomolecules.* 2022;12(10):1371.
45. C. Zouboulis C, Benhadou F, Byrd AS, Chandran NS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Fabbrocini G, *et al.* What causes hidradenitis suppurativa? - 15 years after. *Exp Dermatol.* 2020;29(12):1154-70.
46. Clark SR, Soticoresponding V. Effectiveness of Surgical Deroofing and Carbon Dioxide Laser in Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa Patients. *Cureus.* 2024;16(3):Cureus. 2024 Mar; 16(3): e56959.
47. Koerts NDK, Bouwman K, Prens LM, Horváth B. Assessment tools and phenotype classification for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol.* 2023;41(5):601-10.

48. Kim Y, Lee J, Kim H-S, Ko H-C, Kim B-S, Kim M-B, *et al.* Review of Scoring Systems for Hidradenitis Suppurativa. *Ann Dermatol.* 2024;36(1):9–17.
49. Agarwal P, Lunge SB, Shetty NS, Karagaiah P, Daveluy S, Ortega-Loayza AG, *et al.* Itch in Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(3).
50. Preda-Naumescu A, Ahmed HN, Mayo TT, Yusuf N. Hidradenitis suppurativa: Pathogenesis, clinical presentation, epidemiology, and comorbid associations. *Int J Dermatol.* 2021;60(11):e449-e58.
51. Ezanno AC, Guillem P, Gorin C, Gabison G, Malgras B, Fougerousse A-C. What should a surgeon know about hidradenitis suppurativa? *J Visc Surg.* 2023;160(6):444-55.
52. Esmann S, Jemec GBE. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: A qualitative study. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(3):328-32.
53. Wyant WA, Manjaly P, Orłowski GM. Hidradenitis suppurativa: A new, principle-centered paradigm for managing a dynamic disease. *Int J Dermatol.* 2024;63(6):701-3.
54. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A, Merson J. Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):495-500.
55. Nazzaro G, Calzari P, Vaienti S, Passoni E, Marzano AV. The role of imaging technologies in the diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol.* 2023;41(5):611-21.
56. Alotaibi HM. Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Hidradenitis Suppurativa Across the Globe: Insights from the Literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:545–52.
57. Johnston LA, Alhusayen R, Bourcier M, Delorme I, George R, O'Brien E, *et al.* Practical Guidelines for Managing Patients With Hidradenitis Suppurativa: An Update. *J Cutan Med Surg.* 2022;26(2):2S-24S.
58. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology.* 2021;237(1):81-96.
59. Bonamonte D, Marco AD, Giuffrida R, Conforti C, Barlusconi C, Foti C, *et al.* Topical antibiotics in the dermatological clinical practice: Indications, efficacy, and adverse effects. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13824.
60. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, *et al.* North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I:

- Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):76-90.
61. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, *et al.* European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619-44.
  62. Resumo das Características do Medicamento Zindaclin® 1% / Clindamicina, 10 mg/g, gel. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2002.
  63. Armillei MK, Lomakin IB, Del Rosso JQ, Grada A, Bunick CG. Scientific Rationale and Clinical Basis for Clindamycin Use in the Treatment of Dermatologic Disease. *Antibiotics (Basel).* 2024;13:270.
  64. Clindamycine. DrugBank Online. [25/08/2024]. Disponível em: [https://go.drugbank.com/drugs/DB01190?\\_gl=1\\*c9g4f3\\*\\_up\\*MQ..\\*\\_ga\\*NzkzNTU2MzQxLjE3MTg1NTE1MzU.\\*\\_ga\\_DDLJ7EEV9M\\*MTcxODU1MTUzNC4xLjEuMTcxODU1MTU3MC4wLjAuMA](https://go.drugbank.com/drugs/DB01190?_gl=1*c9g4f3*_up*MQ..*_ga*NzkzNTU2MzQxLjE3MTg1NTE1MzU.*_ga_DDLJ7EEV9M*MTcxODU1MTUzNC4xLjEuMTcxODU1MTU3MC4wLjAuMA).
  65. Nikolakis G, Stebut Ev. Lokale und neue apparative Therapien der milden Hidradenitis suppurativa. *Hautarzt.* 2012; 72:676–685.
  66. Pascuala JC, Hernández-Quilesa R, Sánchez-Garcíaa V, Viudez-Martínezb A, Belinchón Romeroa I, Sivera Mascaró F. Tratamientos tópicos e intralesionales en hidradenitis suppurativa. Una revisión sistemática de la literatura. *ACTAS Dermo-Sifiliográficas.* 2024;115:443-8.
  67. Resorcinol. DrugBank Online. [25/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11085>.
  68. Resumo das Características do Medicamento Actidox® 100 / Doxiciclina, 100 mg, comprimido dispersível. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 1997.
  69. Doxycycline. DrugBank Online. [25/08/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00254>.
  70. Lipa K, Zajac N, Witkowski G, Ciechanowicz P, Wiszniewski K, Szymańska E, *et al.* Hidradenitis suppurativa – Biologic therapy and other available treatment options. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023;40(4):518–28.
  71. Rifamycin. DrugBank Online. [25/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11753>.

72. Resumo das Características do Medicamento Rifadin<sup>®</sup> / Rifampicina, 300mg, Cápsula. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED); 1968.
73. Dapsone. DrugBank Online. [25/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00250>.
74. Das K, Daveluy S, Kroumpouzou G, Agarwal K, Podder I, Farnbach K, *et al.* Efficacy and Toxicity of Classical Immunosuppressants, Retinoids and Biologics in Hidradenitis Suppurativa. *J Clin Med* 2022; 11(3): 670.
75. Resumo das Características do Medicamento Sulfona Zimaia<sup>®</sup> / Dapsona, 100 mg, Comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2007.
76. Resumo das Características do Medicamento Avelox<sup>®</sup> / Moxifloxacina, 400 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2000.
77. Resumo das Características do Medicamento Metronidazol Generis<sup>®</sup> / Metronidazol, 500 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED); 2019.
78. Resumo das Características do Medicamento Invanz<sup>®</sup> / Ertapenem, 1000 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2011.
79. Acitretin. DrugBank Online. [27/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00459>.
80. Resumo das Características do Medicamento Neotigason<sup>®</sup> / Acitretina, 10mg, cápsula. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 1990.
81. Cho M, Woo YR, Hyun S, Deuk J, Sung H. Metformin: A Potential Treatment for Acne, Hidradenitis Suppurativa and Rosacea. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:18393.
82. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan V. Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1264.
83. Cyproterone acetate. DrugBank Online. [27/08/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04839>.

84. Resumo das Características do Medicamento Androcur<sup>®</sup> / Ciproterona, 10 mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2010.
85. Ziquan L, Yajie G. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:191.
86. Metformin. DrugBank Online. [28/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00331>.
87. Hu M, Zhang Y, Li X, Cui P, Sferruzzi-Perri AN, Brännström M, *et al.* TLR4-Associated IRF-7 and NFκB Signaling Act as a Molecular Link Between Androgen and Metformin Activities and Cytokine Synthesis in the PCOS Endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):1022-40.
88. Ohara M, Yoshida-Komiya H, Ono-Okutsu M, Yamaguchi-Ito A, Takahashi T, Fujimori K. Metformin reduces androgen receptor and upregulates homeobox A10 expression in uterine endometrium in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19:77.
89. Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(3):261-3.
90. Resumo das Características do Medicamento Allmet<sup>®</sup> / Metformina, 500 mg, comprimido de libertação prolongada. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
91. Resumo das Características do Medicamento Finasterida Generis<sup>®</sup> / Finasterida, 5 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
92. Finasteride. DrugBank Online. [28/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01216>.
93. Resumo das Características do Medicamento Finasterida Accord<sup>®</sup> / Finasterida, 5 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2017.
94. Resumo das Características do Medicamento Aldactone<sup>®</sup> / Espironolactona, 100 mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2005.
95. Spironolactone. DrugBank Online. [28/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00421>.

96. Mendes-Bastos P, Andrade P, Cabete J, Lobo I, Massa AF, Lisboa C. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: A systematic review of the literature. *Port J Dermatol Venereol*. 2022;80(4):277-92.
97. Resumo das Características do Medicamento Ciclosporina Generis® / Ciclosporina, 25 mg, cápsula mole. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2015.
98. Cyclosporine. DrugBank Online. [28/07/2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00091>.
99. Tchero H, Herlin C, Bekara F, Fluieraru S, Teot L. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(3):248-57.
100. Molinelli E, Gioacchini H, Sapigni C, Diotallevi F, Brisigotti V, Rizzetto G, *et al*. New Insight into the Molecular Pathomechanism and Immunomodulatory Treatments of Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2023;24:8428.
101. Resumo das Características do Medicamento Amgevita® / Adalimumab, 40 mg/0,8 ml, solução injetável em caneta pré-cheia. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2017.
102. Tsentemeidou A, Sotiriou E, Sideris N, Kourouklidou A, Lallas A, Ioannides D, *et al*. Adalimumab Effect on Pain in Hidradenitis Suppurativa Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12(2):e2022099.
103. Shih T, Lee K, Grogan TG, De DR, Shi VY, Hsiao JL. Infliximab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022;35(9): e15691.
104. Resumo das Características do Medicamento Flixabi® / Infliximab, 100 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA);2016.
105. Orenstein LAV, Nguyen TV, Damiani G, Sayed C, Jemec GBE, Hamzavi I. Medical and surgical management of hidradenitis suppurativa: A review of international treatment guidelines and implementation in general dermatology practice. *Dermatology*. 2020;236(5):393–412.
106. Resumo das Características do Medicamento Cosentyx® / Secucinumab, 300 mg/2 ml, solução injetável em seringa pré-cheia. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.

107. Ruggiero A, Martora F, Picone V, Marano L, Fabbrocini G, Marasca C. Paradoxical Hidradenitis Suppurativa during Biologic Therapy, an Emerging Challenge: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022;10(2):455.
108. Martora F, Megna M, Battista T, Potestio L, Annunziata MC, Marasca C, *et al.* Adalimumab, Ustekinumab, and Secukinumab in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Real-Life Experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:135–48.
109. Kashetsky N, Mufti A, Yeung J. Treatment Outcomes of IL-17 Inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2021;26(1):79-86.
110. Husein-ElAhmed H, Husein-ElAhmed S. Comparative efficacy and therapeutic positioning of biologics in hidradenitis suppurativa: A systematic review with network meta-analysis of randomised trials. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2024;28:1-9.
111. Resumo das Características do Medicamento Cosentyx<sup>®</sup> / Secucinumab, 150 mg, pó para solução injetável. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2019.
112. Calabrese L, Malvaso D, Coscarella G, Antonelli F, D'Amore A, Gori N, *et al.* Therapeutic Potential of IL-1 Antagonism in Hidradenitis Suppurativa. *Biomolecules*. 2024;14(2):175.
113. Resumo das Características do Medicamento Kineret<sup>®</sup> / Anacinra, 100 mg/0,67 ml, solução injetável. Amsterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2007.
114. Montero-Vilchez T, Pozo-Román T, Sánchez-Velicia L, Vega-Gutiérrez J, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: Multicenter case series and systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):348-53.
115. Resumo das Características do Medicamento Pyzchiva<sup>®</sup> / Ustecinumab, 45 mg/ 0,5 ml, solução injetável em seringa pré-cheia. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA);2024.
116. Masson R, Seivright J, Grogan T, Atluri S, Hamzavi I, Hogeling M, *et al.* Ustekinumab in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(7):1901-16.
117. Duran C, Baumeister A. Recognition, diagnosis, and treatment of hidradenitis suppurativa. *JAAPA*. 2019;32(10):36-42.
118. Resumo das Características do Medicamento Bluxam<sup>®</sup> / Triamcinolona, 20 mg/ml, suspensão injetável. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2014.

119. Lewandowski M, Świerczewska Z, Barańska-Rybak W. Off-Label Use of Botulinum Toxin in Dermatology - Current State of the Art. *Molecules*. 2022;27(10):3143.
120. Qu H, Gao L. Botulinum toxin type A for the management of hidradenitis suppurativa. *Am J Transl Res*. 2021;13(12):14115–20.
121. Resumo das Características do Medicamento Bocouture® / Toxina botulínica A, 100 U, pó para solução injetável. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2017.
122. Kimball AB, Jemec GBE, Sayed CJ, Kirby JS, Prens E, Ingram JR, *et al*. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): Two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. *Lancet*. 2024;403(10443):2504-19.
123. Kimball AB, Peeva E, Forman S, Moiin A, Khattri S, Porter ML, *et al*. Brepocitinib, Zimlovisertib, and Ropsacitinib in Hidradenitis Suppurativa. *NEJM Evid*. 2024;3(3):EVIDoa2300155.
124. Warren RB, Strober B, Silverberg JI, Guttman E, Andres P, Felding J, *et al*. Oral orismilast: Efficacy and safety in moderate-to-severe psoriasis and development of modified release tablets. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):711-20.
125. Frederiksen CG, Sedeh FB, Taudorf EH, Saunte DM, Jemec GBE. Orismilast for the treatment of mild to severe hidradenitis suppurativa: Week 16 data from OSIRIS, a Phase 2a, open-label, single-centre, single-arm, dose-finding clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(5):920-30.
126. Metko D, Mehta S, Piguet V. Cannabis Usage Among Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Scoping Review. *J Cutan Med Surg*. 2024;28(3):307–8.
127. Anduquia-Garay F, Rodríguez-Gutiérrez MM, Poveda-Castillo IT, Valdes-Moreno PL, Agudelo-Rios DA, Benavides-Moreno JS, *et al*. Hidradenitis suppurativa: Basic considerations for its approach: A narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;68:102679.
128. Shukla R, Karagaiah P, Patil A, Farnbach K, Ortega-Loayza AG, Tzellos T, *et al*. Surgical Treatment in Hidradenitis Suppurativa. *J Clin Med*. 2022;11(9):2311.
129. Krajewski A, Krajewski A, Capek A, Casey K, Chandawarkar R. Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024;12(6):e5860.
130. Lyons AB, Townsend SM, Turk D, Narla S, Baah N, Hamzavi IH. Laser and Light-Based Treatment Modalities for the Management of Hidradenitis Suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(2):237-43.

131. Saunte DML, Jemec GBE. Laser and intense pulsed light in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2023;41(5).
132. Fragoso NM, Masson R, Gillenwater TJ, Shi VY, Hsiao JL. Emerging Treatments and the Clinical Trial Landscape for Hidradenitis Suppurativa - Part II: Procedural and Wound Care Therapies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(8):1699–720.
133. Reshetylo S, Narla S, Bakker C, Freeman T, Farah RS, Hamzavi IH, *et al*. Systematic review of photodynamic therapy for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2023;39(1):39–50.
134. Nilforoushzadeh MA, Heidari N, Heidari A, Ghane Y, Hosseini S, Lotfi Z, *et al*. Efficacy and safety of radiofrequency in the treatment of hidradenitis suppurativa; a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2024;39(1):139.
135. Shen AS, Johnson JS, Kerns ML. Dietary Factors and Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(12):3007–17.
136. Vural S, Baskurt D, Yıldırıncı Ş, Rasulova, Gunel, Danacı S, Botsalı A. Evaluating dietary considerations in hidradenitis suppurativa: A critical examination of existing knowledge. *Int J Dermatol*. 2024;63(8):987-98.
137. Haddad NR. The role of diet in managing hidradenitis suppurativa: A review of current evidence and future directions. *Arch Dermatol Res*. 2024;16(8):508.
138. Savage KT, Singh V, Patel ZS, Yannuzzi CA, McKenzie-Brown AM, Lowes MA, *et al*. Pain management in hidradenitis suppurativa and a proposed treatment algorithm. *Acad Dermatol*. 2021;85(1):187–99.
139. Hendricks AJ, Hirt PA, Sekhon S, Vaughn AR, Lev-Tov HA, Hsiao JL, *et al*. Non-pharmacologic approaches for hidradenitis suppurativa - A systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(1):11-8.
140. Conceição J, Ramalhinho I, Barata P. A Profissão Farmacêutica. *Faro: Universidade do Algarve - Faculdade de Ciências e Tecnologia*; 2024.