



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CLÁUDIA ALEXANDRA RODRIGUES ALVES

# **Hidradenite Supurativa**

## **O Desafio do Tratamento**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR RICARDO VIEIRA

JANEIRO DE 2017

# **Hidradenite Supurativa**

## **O Desafio do Tratamento**

CLÁUDIA ALEXANDRA RODRIGUES ALVES\*

\*Correio eletrónico: [enf.caralves@gmail.com](mailto:enf.caralves@gmail.com)

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Polo III, Ciências da Saúde Azinhaga de Santa Comba,  
Celas 3000-548 Coimbra Portugal

## **SIGLAS/ABREVIATURAS**

**AD** - Autossômica Dominante

**AINEs** - Anti-inflamatórios Não Esteroides

**b.i.d.** - *bis in die*

**DC** - Doença de Crohn

**DHT** - Dihidrotestosterona

**DII** - Doença Inflamatória Intestinal

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

**EV** - Endovenoso

**EVA** - Escala Visual Analógica

**G6PD** - Glucose-6-fosfatodesidrogenase

**HiSCR** - *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*

**HS** - Hidradenite Supurativa

**HS-PGA** - *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*

**HSSI** - *Hidradenitis Suppurativa Severity Index*

**HTA** - Hipertensão Arterial

**IL** - Interleucina

**IMC** - Índice de Massa Corporal

**IPL** - *Intense Pulsed Light*

**Nd: YAG** - *Yttrium-Aluminum-Garnet*

**NYHA** - *New York Heart Association*

**PAMs** - Peptídeos antimicrobianos

**RM** - Ressonância Magnética

**SHBG** - *Sex Hormone Binding Globulin*

**SM** - Síndrome Metabólica

**TLR** - *Toll Like Receptor*

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

## RESUMO

A realização deste trabalho teve como objetivo determinar quais as abordagens terapêuticas atualmente disponíveis no tratamento da Hidradenite Supurativa (HS), com eficácia demonstrada. Nesse sentido, utilizei os motores de busca “MeDLINE/PubMed” e “b-on”, usando as palavras-chave: “Hidradenitis Suppurativa” combinada com “treatment”; “management”; “lifestyle changes”; “therapeutics” e “surgery”. Selecionei apenas artigos em língua inglesa e portuguesa publicados nos últimos 10 anos. A realização deste trabalho permitiu-me observar que, apesar dos tratamentos disponíveis serem muitos, a evidência da sua eficácia é na realidade pouca. Atualmente, a abordagem terapêutica, baseia-se no tratamento médico associado ao tratamento cirúrgico. O tratamento é gerido de acordo com a gravidade da doença, sendo o tratamento de primeira linha baseado na antibioterapia, quer tópica quer sistémica. Nas formas mais ligeiras existe alguma evidência da utilidade do tratamento com resorcinol tópico e dos tratamentos sistémicos com acitretina, gluconato de zinco e dapsona. Contudo, a implementação destes tratamentos requiere que se equacione a relação entre o benefício e os riscos subjacentes, pelo fato de apresentarem uma eficácia limitada. Nas formas mais graves, o tratamento médico baseia-se na terapêutica biológica. Até à data, o anti-TNF- $\alpha$  adimumab é o único fármaco que mostrou ser eficaz, pelo que é o único que se encontra aprovado para o tratamento da HS. Embora existam outros tratamentos biológicos disponíveis, devem ser alternativas de segunda linha e o seu uso considerado off-label. O tratamento cirúrgico, que tradicionalmente era considerado como uma abordagem de fim de linha, reservado a casos mais graves, pode e deve ser ponderado em formas mais ligeiras com o intuito de limitar a extensão e a progressão da doença. As modalidades cirúrgicas podem ser mais ou menos conservadoras, havendo, no entanto, evidência de que as abordagens mais alargadas e radicais e o encerramento por segunda intenção se associam a melhores resultados, com menor risco de recorrência.

**Palavras-chave:** “Hidradenite Supurativa”; “Tratamento”; “Abordagem”; “Terapêutica”;  
“Cirurgia”.

## **ABSTRACT**

The objective of this study was to evaluate the therapeutic approaches currently available for the treatment of Hidradenitis Suppurativa (HS), which demonstrated efficacy. For this purpose, I used the search engines "MeDLINE / PubMed" and "b-on", using the keywords: "hidradenitis suppurativa" combined with "treatment"; "management"; "lifestyle changes"; "therapeutics" and "surgery". Only articles in English and Portuguese and published in the last 10 years were selected. Although there are several available treatments, the efficacy evidence is poor.

Currently, the therapeutic approach is based on related medical and surgical treatments. Treatment is managed according to the severity of the disease and the first-line treatment is based on antibiotic therapy, topical or systemic. In milder forms, there is some evidence of the usefulness of topical resorcinol and systemic treatments with acitretin, zinc gluconate and dapsone. However, it is necessary to balance the benefit and the underlying risks, due to its limited effectiveness. In the most severe forms, medical treatment is based on biological therapy. Until now, anti-TNF- $\alpha$  adalimumab is the only drug that has been shown to be effective and is the only one that is approved for the treatment of HS. Although there are other biological treatments available, they should be second-line alternatives and their use considered off-label. Traditionally, surgical management has been an end-of-line approach, reserved for more severe cases. Nevertheless, recent data shows surgical management is useful in milder forms, in order to limit the disease's extension and progression. Surgical modalities may be more or less conservative, but there is evidence that more extensive and radical approaches and closure by second intention are associated with better outcomes, with less risk of recurrence.

**Keywords:** "Hidradenitis Suppurativa"; "Treatment"; "Management"; "Therapeutics"; "Surgery".

## ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>I – MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
<b>II – HIDRADENITE SUPURATIVA .....</b>	<b>12</b>
1. Definição.....	12
2. Resenha Histórica.....	12
3. Epidemiologia.....	13
3.1.Aspetos sociodemográficos.....	13
4. Etiologia e fisiopatologia.....	14
4.1. Fatores genéticos.....	14
4.2. Fatores imunológicos.....	15
4.3. Fatores endócrinos.....	16
4.4. Microbiologia.....	16
4.5. Fatores ambientais.....	17
5. Apresentação clínica.....	19
6. Classificação.....	20
7. Critérios de diagnóstico.....	22
8. Diagnóstico diferencial.....	23
9. Evolução e prognóstico .....	24
9.1.Complicações.....	24
10. Comorbilidades associadas .....	25
<b>III – TRATAMENTO DA HIDRADENITE SUPURATIVA.....</b>	<b>28</b>
1. Mudanças nos estilos de vida.....	28
2. Tratamento médico.....	30
2.1. Tratamento tópico.....	30
2.1.1. Clindamicina tópica .....	30
2.1.2. Resorcinol 15%.....	31
2.2. Tratamento sistêmico.....	32
2.2.1. Antibióticos.....	32
2.2.2. Retinóides.....	35
2.2.3. Terapias antiandrogénicas.....	38
2.2.4. Imunossupressores e imunomoduladores.....	41

2.3. Tratamento injetável local.....	50
2.3.1. Corticosteroides intralesionais.....	50
2.3.2. Toxina botulínica.....	51
3. Tratamento cirúrgico.....	51
3.1. Incisão e drenagem.....	53
3.2. Excisão.....	53
3.3. <i>Derrofin</i> .....	54
4. Terapias baseadas em princípios físicos.....	55
4.1. Tratamento cirúrgico com laser CO <sub>2</sub> .....	55
4.2. Tratamentos depilatórios.....	56
4.3. Outras terapias.....	57
5. Abordagem terapêutica.....	57
<b>IV- CONCLUSÕES.....</b>	<b>63</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>65</b>



## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Modelo mais aceite da patogénese da HS.....	18
Figura 2 - Apresentação clínica da HS.....	19
Figura 3 - Algoritmo de tratamento da HS.....	59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de Hurley.....	21
Tabela 2 - Escala de Sartorius modificada por Sartorius.....	22
Tabela 3 - Diagnósticos diferenciais na HS.....	23
Tabela 4 - Estudos relativos ao tratamento da HS moderada a severa com adalimumab	47
Tabela 5 - Abordagens cirúrgicas na HS.....	52
Tabela 6 - Técnicas de encerramento cirúrgico na abordagem cirúrgica da HS.....	54

## INTRODUÇÃO

A Hidrosadenite Supurativa (HS) é uma doença folicular crónica que geralmente se manifesta após a puberdade, com lesões inflamatórias dolorosas em áreas de glândulas apócrinas, mais comumente nas regiões axilares e inguinais. A evolução é insidiosa e de carácter recorrente, apresentando um impacto negativo marcado na qualidade de vida. Embora raras, as complicações tardias deste processo inflamatório crónico podem mesmo incluir a transformação maligna (carcinoma espinocelular), linfedema e contraturas cicatriciais importantes com limitação da mobilidade.

Apesar de se estimar uma prevalência de cerca de 1%, a HS é uma entidade muitas vezes ignorada, com conseqüente atraso no diagnóstico e na orientação terapêutica. Por outro lado, a abordagem terapêutica encerra em si mesma um verdadeiro desafio. Embora haja uma panóplia de recursos terapêuticos descritos na literatura, a sua eficácia é limitada, não havendo nenhum tratamento curativo. Os ensaios clínicos são escassos, havendo pouca evidência para muitos dos tratamentos descritos.

Neste contexto, considero importante realizar um artigo de revisão sobre as atuais modalidades terapêuticas na HS. O objetivo desta revisão é determinar quais as abordagens terapêuticas atualmente disponíveis, com eficácia demonstrada.

Numa primeira parte do trabalho faço uma breve exposição dos diferentes aspetos da doença. Após esse enquadramento, segue-se a discussão do tema do trabalho propriamente dito, em que são apresentados os tratamentos disponíveis à luz dos conhecimentos atuais. Nessa sequência, apresento uma sistematização da abordagem terapêutica na prática clínica, de acordo com a gravidade da doença, resumindo a informação sob a forma de um algoritmo. Por fim, no capítulo das conclusões, reflito sobre as principais considerações e ilações encerradas neste trabalho.

## **I. MATERIAL E MÉTODOS**

Para a realização desta revisão bibliográfica utilizei os motores de busca “MeDLINE/PubMed” e “b-on”, usando as palavras-chave: “Hidradenitis Suppurativa” combinada com “treatment”; “management”; “lifestyle changes” “therapeutics” e “surgery”. Para a pesquisa, foram definidos filtros com restrição para artigos editados em inglês ou português, com resumo disponível e com data de publicação compreendida entre 2006 e 2016. Com base na leitura dos resumos, selecionei os artigos mais pertinentes por ordem de relevância: 1) revisões sistemáticas ou meta-análises; 2) ensaios clínicos; 3) estudos de coorte; 4) estudos de caso-controle; 5) casos clínicos e séries de casos. Com os dados obtidos, procedi à discussão das estratégias terapêuticas apresentadas na literatura. Foram apenas analisados tratamentos com algum grau de evidência. Adicionalmente, analisei ainda as reações adversas e inconvenientes subjacentes às diferentes modalidades de tratamento.

## **II. HIDRADENITE SUPURATIVA**

### **1. DEFINIÇÃO**

A HS define-se como uma doença cutânea folicular crônica, inflamatória, recorrente e debilitante, que geralmente se manifesta após a puberdade com lesões inflamatórias dolorosas em áreas de glândulas apócrinas, mais comumente nas regiões axilar, inguinal e anogenital (Definição do Consenso de Dessau) (1)

### **2. RESENHA HISTÓRICA**

Esta entidade clínica foi descrita pela primeira vez por um cirurgião francês, Aristide Verneuil, em 1854, que associou a sua patogênese a um processo inflamatório das glândulas sudoríparas. Mais tarde, em 1933, Burnsting identificou que apenas as glândulas apócrinas estavam envolvidas no processo. Contudo, só em 1956 é que Pillsbury, Shelley e Kligman comprovaram que o evento primário da inflamação das glândulas apócrinas era a obstrução do folículo piloso, sendo a infecção bacteriana subsequente. Os mesmos autores, tendo em consideração as suas observações, de que a HS mais do que uma doença das glândulas apócrinas era uma doença folicular, criaram o conceito de tríada de oclusão folicular, onde relacionaram acne conglobata, HS e celulite dissecante do couro cabeludo. Plewig e Kligman, em 1975, adicionaram o sinus pilonidal à tríada, criando-se a téttrade de oclusão folicular (1) (2).

Posteriormente, Plewig e Steger propuseram a designação de Acne Inversa devido ao fato dos mecanismos etiopatogênicos envolvidos na HS serem semelhantes aos da acne vulgaris, em que a alteração primária é a nível da hiperqueratose do infundíbulo folicular e não a nível glandular. O termo “inversa” é referente à localização, uma vez que a HS se caracteriza por acometer

preferencialmente a região axilar e perianal e não a face e o tronco, como a acne vulgaris (2) (3).

### **3. EPIDEMIOLOGIA**

Desconhece-se a prevalência exata da HS, estimando-se uma prevalência global de cerca de 1% na população geral. Existem muitos estudos na literatura a este respeito, mas as diferenças metodológicas podem justificar porque é que se observam prevalências que variam entre 0,00033% e 4% (4) (5). Outro dado interessante e que pode contribuir para que seja uma entidade subestimada é o atraso diagnóstico. Estima-se que em média haja um atraso diagnóstico de vários anos. Esta situação pode ser justificada pela maior prevalência de formas ligeiras, mais difíceis de diagnosticar, pela falta de demanda de cuidados médicos e ainda por um vazio de conhecimentos sobre a HS na comunidade médica, sendo a abordagem feita muitas vezes fora do âmbito da Dermatologia (1).

#### **3.1. ASPETOS DEMOGRÁFICOS**

Trata-se de uma doença que ocorre tipicamente após a puberdade, iniciando-se em média no início da 2ª década de vida (6) com menor prevalência em idades mais tardias, após os 55 anos (5). Também se caracteriza por ser mais frequente em mulheres, estimando-se uma proporção de cerca de 3:1 (7). Relativamente à distribuição racial, alguns estudos apontam para uma predileção da doença em afro-americanos. Contudo, os dados que existem carecem de consistência para se extrapolar uma relação entre a HS e a raça (5) (7).

#### 4. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Apesar de estar descrita como uma doença das glândulas apócrinas, estudos histopatológicos comprovaram que o evento primário ocorre a nível da unidade pilossebácea. Inicialmente, ocorre uma hiperqueratose do infundíbulo folicular que origina uma oclusão folicular, com consequente dilatação, rotura e extrusão do conteúdo folicular para a derme. A inflamação glandular é uma resposta secundária a este processo. O conteúdo folicular ao extravasar para a derme, desencadeia uma resposta inflamatória quimiotática, atraindo células inflamatórias que, por sua vez, libertam novas citocinas inflamatórias, contribuindo para a perpetuação do processo. A infeção é secundária a este processo inflamatório, ocorrendo a formação de abscessos que, com a recorrência envolvem também a formação de trajetos fistulosos (7) (8) (9). Todavia, a causa exata responsável pelo fenómeno primário de hiperqueratose folicular permanece um mistério, pensando-se que estejam envolvidos vários mecanismos, nomeadamente fatores genéticos, imunológicos, microbiológicos e ambientais (figura 1) (1) (10) (9).

##### 4.1. FATORES GENÉTICOS

A importância dos fatores genéticos é corroborada pela presença de história familiar de HS em 35-40% dos doentes (10), pensando-se que o padrão de hereditariedade mais frequente é o autossómico dominante (AD), podendo a penetrância ser incompleta (11). Observou-se que os doentes que tinham história familiar de doença, geralmente apresentavam formas mais leves, mas com um início mais precoce (1).

Até à data, foram identificadas várias mutações a nível do gene da  $\gamma$ -secretase, uma protease transmembranar envolvida na via de sinalização do Notch que, por sua vez, se pensa estar envolvida na proliferação e diferenciação epitelial. Por outro lado, esta via está também envolvida na modulação da resposta imunitária mediada por células T. Contudo, estas mutações

apenas foram identificadas numa minoria de doentes, sugerindo que outros genes possam estar envolvidos (11) (9).

## **4.2. FATORES IMUNOLÓGICOS**

A associação da HS com doenças autoimunes e autoinflamatórias, bem como o sucesso obtido com a administração de agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ , apontaram para a importância de mecanismos imunológicos na patogénese da doença (12).

### **Citocinas**

Vários estudos demonstraram a elevação de diversas citocinas pró-inflamatórias em lesões cutâneas de HS, nomeadamente TNF- $\alpha$ , interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-17, IL-10 e IL-23 (10) (12). Apesar deste mecanismo não estar completamente elucidado, a IL-1 $\beta$  é a que apresenta uma correlação mais consistente com a doença. Demonstrou-se não só a sua elevação nas áreas de lesão, como também uma correlação entre o seu aumento e a gravidade dos sintomas. Além disso, observou-se uma maior redução dos valores de IL-1 $\beta$  em resposta a fármacos anti-TNF- $\alpha$ , relativamente a outras citocinas (7).

### **Peptídeos Antimicrobianos (PAMs)**

Os PAMs fazem parte da resposta imunitária inata e são secretados pelos queratinócitos em resposta a agentes patogénicos. Além das suas propriedades antimicrobianas, possuem ainda um efeito imunomodulador, nomeadamente a nível da produção de citocinas, da apresentação antigénica, do recrutamento de células imunitárias e da cicatrização de feridas (10) (12). Observou-se que a HS se poderia associar a uma secreção inadequada destes peptídeos,



sugerindo-se que estas alterações pudessem estar implicadas no início e/ou na propagação da doença (12).

### **Via dos Receptores Tipo Toll (*Toll-Like Receptors* (TLR))**

Atualmente, ainda não está claro que as alterações a nível dos TLR tenham implicações na patogénese da HS. No entanto, sabe-se que alterações na via do Noch podem ter implicações a este nível, uma vez que a via do Noch frena o aumento de citocinas pró-inflamatórias induzidas pelos TLR-4 dos macrófagos (10) (12).

## **4.3. FATORES ENDÓCRINOS**

O predomínio no sexo feminino, o início após a puberdade, a frequente remissão após a menopausa, a melhoria na gravidez e a exacerbação após o parto e no período pré-menstrual, sugerem que possa haver um envolvimento endócrino na patogénese da HS, associado a uma síndrome hiperandrogénica (1) (13). Contudo, na realidade não foram evidenciados mecanismos que pudessem validar o seu contributo, podendo o seu papel ser ténue ou apenas uma parte da etiologia multifatorial (10) (13). As doentes com HS raramente apresentam sinais de virilização e na maioria dos ensaios clínicos não foram evidenciadas alterações hormonais nos níveis plasmáticos (1).

## **4.4. MICROBIOLOGIA**

Nas fases iniciais da doença, pode ser encontrada uma grande variedade de bactérias, nomeadamente *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Echerichia coli*, enquanto que nos estádios mais avançados podem estar presentes bacterias anaeróbias. No entanto, o cultivo do exsudado é pouco útil na escolha da terapêutica antibiótica. As amostras superficiais podem ser estéreis ou apresentar bactérias comensais da pele e as amostras mais profundas são mais difíceis de obter, sendo também facilmente contaminadas pela flora superficial (1) (14).

Atualmente, aceita-se que a infecção não seja a causa primária da doença, no entanto ainda não está totalmente definido o seu papel na patogênese da HS. A principal questão prende-se com o fato de se desconhecer se o processo infeccioso resulta de uma resposta imunitária desregulada a bacterias comensais da pele ou, pelo contrário, se a colonização bacteriana secundária à oclusão folicular é responsável por despoletar uma resposta imunológica (10) (14).

#### **4.5. FATORES AMBIENTAIS**

##### **Obesidade**

Existe uma relação bem estudada entre a obesidade e o risco de HS, sendo maior a prevalência da doença em pessoas com obesidade. Apesar de também estar descrita uma relação entre o aumento do IMC (Índice de Massa Corporal) e a gravidade ou duração da doença, existem também alguns estudos que não corroboram esta relação (6).

A relação entre obesidade e a HS pode ser explicada pela habilidade dos adipócitos produzirem citocinas pró-inflamatórias e pela ação mecânica provocada pelo aumento das pregas cutâneas, que favorece o calor, a humidade e a fricção nas zonas afetadas, contribuindo dessa forma para a manutenção e/ou exacerbação das lesões (6).

##### **Tabaco**

Juntamente com a obesidade, constituem os fatores de risco mais consistentes da doença. Apesar de não estar demonstrada nenhuma relação temporal ou de dose-efeito entre o tabaco e a HS, o tabagismo é significativamente mais comum nos doentes com HS (desde 42% até 70-92%) e é reconhecido como um fator desencadeante importante da doença (1) (6).

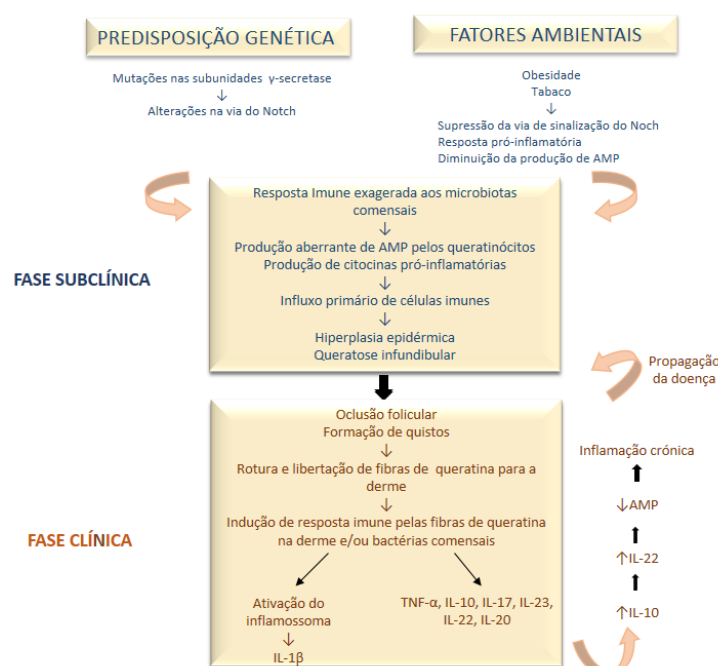
Na HS, a nicotina e outros componentes do tabaco estimulam a atividade dos queratinócitos, conduzindo a uma acantose e a uma hiperplasia epitelial do infundíbulo. Por outro lado, também está associado a uma supressão da via do Nox que, pode por si só, estar já comprometida na

HS. Além disso, o tabaco apresenta também uma ação imunomoduladora, aumentando a expressão de células Th17, de citocinas pró-inflamatórias e da resposta quimiotática, sobretudo dos neutrófilos. É ainda de referir que a nicotina favorece a proliferação de *Staphylococcus aureus* e a virulência bacteriana, aumentando a adesão celular e induzindo a produção do biofilme bacteriano (12).

### Outros Fatores de Risco

Embora por norma não esteja relacionada com a toma de medicação, estão descritos o aparecimento de HS em doentes transplantados renais tratados com sirolimus e a exacerbação da doença associada à toma de lítio (1) (15).

Apesar de já se terem associado à doença (16), o uso de desodorizantes/anti-transpirantes e a depilação com lâmina, atualmente não se consideram fatores desencadeantes, podendo no entanto, exacerbar a doença (1) (6). Alguns autores consideram que o uso de roupa apertada pode ser um fator desencadeante, uma vez que as forças de cisalhamento e fricção contribuem para o aparecimento de lesões por rotura dos folículos (1) (7).



**Figura 1** - Modelo mais aceite da patogénese da HS (adaptado de Kelly e Prens; 2016)

## 5. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O aparecimento das lesões inicia-se geralmente após a puberdade, sendo mais frequente o seu início na segunda década de vida. Os indivíduos do sexo feminino são mais afetados, sendo mais frequentemente acometida a região gínito-femoral. Por sua vez, nos homens, as regiões de predileção são as regiões perianal, perineal e nadegueira. A região axilar é igualmente afetada em ambos os sexos (17) (1). A apresentação clínica engloba um espectro muito variável ao longo da sua evolução, distinguindo-se três tipos de lesão:



**Figura 2** – Apresentação clínica da HS. A: Lesões primárias; B: Lesões secundárias; C: Lesões terciárias. Imagens gentilmente cedidas pelo serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

**Lesões primárias:**

Geralmente apresenta-se como um nódulo solitário, arredondado e profundo (0,2-2 cm de diâmetro) que ocorre numa zona de glândulas apócrinas, durando em média 7-15 dias. Esta lesão pode regredir espontaneamente ou persistir um nódulo silencioso com episódios inflamatórios recorrentes. O mais usual é que a lesão evolua para a formação de um abscesso que pode drenar espontaneamente à superfície conteúdo purulento e/ou sero-hemático. O diagnóstico é frequentemente ignorado nesta fase (17).

**Lesão secundárias:**

Origina-se na sequência de episódios recorrentes, surgindo novas lesões adjacentes às lesões prévias, que coalescem aumentando a área afetada. O aparecimento de fibrose em torno das lesões é característico, bem como a formação de trajetos fistulosos. Devido à inflamação crónica dos trajetos fistulosos, podem surgir também granulomas piogénicos. Estas lesões prolongam-se por meses ou anos, podendo alternar entre fases de repouso e fases ativas de drenagem (17).

**Lesões terciárias:**

Correspondem ao estágio final da doença em que se observam cicatrizes hipertróficas fibrosas, formando-se placas endurecidas, nas quais persistem fístulas e nódulos inflamatórios ativos. Nos casos mais severos, estas cicatrizes podem inclusivamente limitar a mobilidade. Em 50 % dos doentes observam-se ainda pseudocomedões fechados (17).

**6. CLASSIFICAÇÃO**

Atualmente existem diferentes escalas de classificação e estadiamento da HS. Contudo, ainda não existe um sistema de classificação fiável que englobe as características da lesão de forma

detalhada, o caráter evolutivo, a dor e as repercussões na qualidade de vida num só instrumento. O primeiro sistema de classificação foi a escala de Hurley que, pela sua simplicidade é habitualmente usada na prática clínica. Contudo, o seu caráter estático e qualitativo levou à necessidade de se criarem instrumentos mais dinâmicos e objetivos que permitissem a monitorização da gravidade da doença em ensaios clínicos. Inicialmente surgiu a escala de Sartorius e mais recentemente surgiram outras escalas mais dinâmicas que têm vindo a adquirir maior protagonismo, como a *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA)*; a *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)* e o *Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)* (7).

### Escala de Hurley

A escala de Hurley (tabela 1) foi a primeira escala para avaliação da gravidade da doença, proposta por Hurley em 1989. Apesar da sua grande utilidade pela facilidade e rapidez de utilização, apresenta algumas limitações importantes. O seu caráter estático, baseado em características irreversíveis faz com que tenha pouca utilidade como instrumento de monitorização terapêutica. Um doente com cicatrizes hipertróficas será sempre classificado com um Hurley III, mesmo que esteja em remissão. Por outro lado, carece também da componente quantitativa, não atendendo ao número de áreas afetadas, ao número de lesões nem a sua extensão (18).

**Tabela 1** - Escala de Hurley

ESTÁDIO	APRESENTAÇÃO CLÍNICA
I	Abcessos isolados ou múltiplos sem trajetos fistulosos nem formação de cicatrizes.
II	Abcessos recorrentes com formação de trajetos fistulosos e cicatrização. Lesões únicas ou múltiplas largamente separadas.
III	Envolvimento difuso com múltiplos trajetos e abcessos interligados ao longo da área afetada.

### Escala de Sartorius modificada por Sartorius

Para fazer face às limitações encontradas na classificação de Hurley, Sartorius e a sua equipa propuseram uma nova escala para classificar a gravidade da doença, mais tarde modificada pelo próprio Sartorius (tabela 2). Esta escala apresenta um caráter dinâmico que a tornou particularmente útil na monitorização da resposta terapêutica em muitos ensaios clínicos. Contudo, nos casos mais graves a sua aplicação encontra-se limitada porque as lesões acabam por confluir, sendo difícil avaliá-las isoladamente (7) (18). Além disso, carece de parâmetros subjetivos como a dor e a qualidade de vida, podendo ser completada através da Escala Visual Analógica (EVA) da Dor, ou de outra escala de dor e do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (17).

**Tabela 2** - Escala de Sartorius modificada por Sartorius

PARÂMETROS	PONTUAÇÃO
Região anatómica envolvida (axila, virilha, região glútea, região infra-mamária ou outras)	3 pontos por cada região envolvida
Número e pontuação das lesões	cicatrizes: 1; abcessos/nódulos: 2; fístulas: 4; outros: 1
Maior distância entre as 2 lesões mais relevantes Ou Tamanho da lesão, se for única, em cada região acometida.	<5 cm: 2; <10 cm: 4; >10 cm: 8;
Todas as lesões estão separadas por pele não acometida?	Sim: 0; Não: 6

## 7. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico é feito com base em critérios clínicos e baseia-se na definição adaptada de Dessau, requerendo a presença de três critérios em simultâneo:

### 1. Lesões típicas

Incluem a presença de nódulos dolorosos e profundos nas lesões iniciais e abscessos, fístulas de drenagem e pseudocomedões fechados nas lesões secundárias.

### 2. Topografia típica

Axilas, virilhas, períneo e região perianal e nadegueira; pregas mamárias (infra e intermamárias). Embora as lesões possam acometer outras regiões, é necessário que haja pelo menos uma lesão na topografia de predileção da HS para que se cumpram os critérios diagnósticos.

### 3. Cronicidade e recorrência

Duas recorrências durante um período de 6 meses (1) (18).

## 8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sendo o diagnóstico baseado em aspetos clínicos, é importante considerar alguns diagnósticos diferenciais que se encontram sintetizados na tabela 3 (1) (15). Embora o diagnóstico seja por norma baseado em achados clínicos, a realização de biopsia pode ser útil para esclarecer casos mais dúbios ou para excluir malignidade associada às lesões (15).

**Tabela 3 - Diagnósticos diferenciais na HS**

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS NA HS	
Abcesso comum;	Pioderma gangrenoso crónico
Furunculose;	Doença de Crohn (fístula anal)
Carbúnculo;	Actinomicoses;
Erisipela;	Infeção por <i>Nocardia</i> ;
Bartolinite;	Linfogranuloma venéreo;
Acne nodular com um quisto pilonidal;	Granuloma inguinal;
Tularémia;	Tuberculosis cútis;



## **9. EVOLUÇÃO E PROGÓSTICO**

A evolução da doença é muito variável a nível individual, dependendo também do grau de severidade da doença que tende a manter-se. Ou seja, não há tendência para os casos ligeiros evoluírem para formas mais graves, sendo estas, geralmente, formas graves desde o início (1). Apesar das formas mais severas serem mais facilmente reconhecidas, as formas ligeiras são muito mais frequentes. Numa serie de casos de 302 pacientes franceses observou-se que 68,2% eram formas ligeiras (Hurley I), 27,6% eram formas moderadas (Hurley II) e apenas 3,9% eram formas severas (Hurley III) (19).

Apesar da heterogeneidade individual, a cronicidade é a imagem de marca da HS, observando-se num estudo em Inglaterra com 110 doentes (98 com doença ativa), uma duração média da doença de 18,8 anos (20). Inicialmente observam-se lesões recorrentes nas áreas de predileção da HS que, com a evolução da doença, se tornam crónicas (18).

Nas formas mais ligeiras e iniciais, a HS pode ter um curso intermitente, com períodos de exacerbação que podem associar-se a períodos pré-menstruais em muitas mulheres, alternados com períodos de remissão que variam de semanas a meses. As formas moderadas a graves apresentam por norma uma evolução progressiva, sem períodos de remissão, podendo as formas mais graves associar-se a complicações importantes.

### **9.1. COMPLICAÇÕES**

Nas áreas gravemente afetadas por grandes áreas de fibrose e cicatrizes hipertróficas, podem ocorrer linfedema, secundário a obstrução da drenagem linfática e contraturas com limitação da mobilidade.

Por sua vez, os abscessos podem estender-se a áreas vizinhas, originando fístulas para o reto, vagina e uretra. No entanto, a celulite e a infeção sistémica são raramente descritas.

O carcinoma epidermóide é a mais temida das complicações e associa-se a casos de longa evolução, sendo mais frequente nas nádegas e períneo, afetando por isso mais os indivíduos do sexo masculino (4:1). (5)

Contudo, o mal-estar crónico e a depressão, pela sua frequência, podem constituir uma das complicações mais importantes da HS. A qualidade de vida está profundamente afetada nestas pessoas, com um impacto negativo importante a nível físico, psicológico e até social (21).

## **10. COMORBILIDADES ASSOCIADAS**

### **Tétrada de Oclusão Folicular**

Este termo inclui quatro entidades caracterizadas por um mecanismo de oclusão das glândulas sebáceas ou apócrinas. Engloba a HS, a acne conglobata, a celulite dissecante do couro cabeludo e o quisto pilonidal. Apesar do mecanismo etiológico semelhante, a agregação destas entidades pode ser sobretudo morfológica (15) (22).

### **Acne Vulgaris**

A associação entre a acne vulgaris e a HS é pouco consistente. A maioria dos estudos aponta para história de acne em 23-44% dos doentes com HS e acne concomitante em 13-36%, não se tendo associado com a gravidade da HS (22).

### **Pioderma gangrenoso**

A relação entre HS e o pioderma gangrenoso, apesar de rara, está bem documentada em diversos estudos (22).

### **Doença Inflamatória Intestinal (DII)**

Num estudo recente de base populacional, observou-se que o risco de HS era 9 vezes superior em doentes com DII, relativamente à população geral. Estima-se que 17-26% dos doentes com Doença de Crohn (DC) e 14-18% dos doentes com colite ulcerosa, tenha concomitantemente HS. A DC associada à HS, tipicamente acomete o intestino grosso e precede alguns anos o início da HS, que se manifesta sobretudo na região perianal e perineal (22). Outro facto relevante é que 50% dos doentes com DC desenvolvem lesões perianais no decurso da sua doença, que podem mimetizar as lesões cutâneas da HS, sendo muitas vezes difícil o diagnóstico diferencial (23).

### **Doenças Reumatológicas**

A maioria dos casos de patologia reumatológica descrita em doentes com HS envolve indivíduos de raça negra HLA B27 negativos. Geralmente a HS precede alguns anos o aparecimento de artrite que, quando surge exacerba-se simultaneamente com a HS e melhora com a resposta ao tratamento da HS. As manifestações incluem:

- Artrite axial com predileção para a articulação sacroilíaca e coluna lombar, podendo apresentar espondilite anquilosante;
- Artrite periférica das grandes articulações, geralmente oligoartrite;
- Entesopatia, acometendo preferencialmente os dedos, a região plantar e o tendão de aquiles (15).

### **Síndrome Metabólica**

A relação entre a Síndrome Metabólica (SM) e a HS está bem documentada na literatura, tendo-se observado num estudo recente uma prevalência de 50,6% nos doentes com HS comparativamente a 30,2% no grupo controlo. A explicação parece residir nas adipocinas

secretadas pelo tecido adiposo branco, que não só estão envolvidas em alterações metabólicas que caracterizam a síndrome, como também se associam a um estado inflamatório, com proliferação de células e citocinas inflamatórias, que contribuem para uma hiperqueratose folicular e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de lesões (13).

### **III. TRATAMENTO DA HIDRADENITE SUPURATIVA**

Até à data, não existe cura para a HS, baseando-se o tratamento na implementação de uma serie de estratégias que incluem essencialmente mudanças nos estilos de vida, tratamento farmacológico e tratamento cirúrgico.

#### **1. MUDANÇAS NOS ESTILOS DE VIDA**

Embora estas medidas não tenham evidência fundamentada em ensaios clínicos, podem-se considerar medidas de primeira linha, podendo atenuar a gravidade dos sintomas e melhor o espectro da doença e a qualidade de vida (24).

##### **Perda de peso**

Vários estudos apontam para uma melhoria dos sintomas após uma perda significativa de peso, embora não haja evidência concisa do seu benefício. Sendo a obesidade um dos principais fatores de risco da doença e atendendo ao seu papel na patogênese da doença, não é de surpreender que a perda de peso em doentes com excesso de peso ou obesos seja uma atitude terapêutica altamente recomendada (10) (24).

##### **Cessaçãotabágica**

Embora também não exista evidência clara do benefício desta intervenção, existe alguma evidência que corrobora a importância do tabaco na patogênese da doença (10). Por outro, num estudo de coorte recente também se observou uma melhor resposta ao tratamento farmacológico em não fumadores, relativamente a fumadores (25) Além disso, os inúmeros benefícios desta medida, fazem com que seja uma prioridade no tratamento de primeira linha (24).

### **Medidas de higiene e conforto**

Embora careçam de grande consistência, são medidas de fácil implementação pelo que também devem ser consideradas.

O uso de roupas justas e sintéticas nos locais afetados pode aumentar o desconforto e favorecer o agravamento das lesões, pelo que deve ser evitado (10).

Devem ainda ser recomendados alguns cuidados com a higiene da pele nas áreas de lesão. O uso de agentes antissépticos e antibacterianos pode ser ponderado com o intuito de diminuir a colonização da pele, mas o risco de dermatite de contato pelo uso de substâncias com alguma citotoxicidade deve ser equacionado (26). No tratamento das lesões ativas deve ser utilizado material de penso adequado ao tipo e localização da lesão. O material utilizado não deve ser irritante e deve proteger a pele, absorvendo o exsudado, não havendo nenhum material específico recomendado (24) (26).

### **Medidas dietéticas**

Observações recentes sugerem que os laticínios e os hidratos de carbono simples refinados, podem contribuir para a obstrução folicular através de processos mediados por diferentes hormonas e que uma dieta sem laticínios e com baixo índice glicémico pode melhorar a progressão clínica (27) (13). Todavia, não existem estudos que suportem esta teoria, podendo justificar-se medidas dietéticas no sentido de tratar condições que possam estar associadas à HS, como a obesidade e a SM.

### **Medidas psicossociais**

Não existem estudos específicos que avaliem a eficácia destas medidas a nível terapêutico de forma a serem recomendadas. Porém, a qualidade de vida está negativamente afetada nestes

doentes, sendo a depressão um quadro relativamente frequente. Neste sentido, seria lógico pensar que estes doentes pudessem beneficiar de intervenções a este nível (10).

## **2- TRATAMENTO MÉDICO**

### **2.1. TRATAMENTO TÓPICO**

O Guia Europeu de tratamento da HS recomenda o uso de clindamicina e de resorcina tópicos para os estádios iniciais da doença (24). Embora também esteja descrita uma resposta positiva ao uso de retinóides tópicos e de ácido fusídico e ácido azelaico, isoladamente ou com corticoides tópicos, não existe nenhum estudo que possa fundamentar a sua recomendação (28). Estão também disponíveis outros antibióticos tópicos que, embora possam também ter sido utilizados, não dispõem de publicações nesse sentido (28).

#### **2.1.1. Clindamicina tópica**

**Evidência:** Estão publicados dois ensaios clínicos onde se demonstrou a eficácia do uso de clindamicina. Clemmensen, observou que o uso de clindamicina tópica a 0,1% durante 3 meses melhorou de forma estatisticamente significativa o aspeto das lesões, comparativamente com um placebo tópico. Mais tarde, Jemec e Wendelboe compararam o uso de clindamicina tópica com tetraciclina oral e, embora não se tivessem observado diferenças na resposta aos dois tratamentos, em ambos se observou uma redução dos abscessos e do número de nódulos durante os 3 primeiros meses de tratamento (28) (26).

**Indicações:** Lesões localizadas no estágio I de Hurley ou formas ligeiras do estágio II de Hurley.

**Posologia e Duração do Tratamento:** aplicação tópica b.i.d durante 3 meses (24).

**Advertências e reações adversas:** Deve ser considerada a possibilidade de alergia aos constituintes da solução tópica de clindamicina. As reações adversas são sobretudo locais, incluindo irritação, eritema, edema, ardor e descamação da pele. Embora raramente, foram descritas alterações gastrointestinais, como diarreia. Apesar de mais associadas ao uso sistémico de clindamicina, deve-se considerar este dado em doentes com patologia gastrointestinal. Outra complicação a referir é seleção de estirpes bacterianas resistentes (24) (28).

### 2.1.2. Resorcinol 15%

**Evidência:** Tendo em conta que o resorcinol é uma agente querolítico que pode diminuir a oclusão folicular, Boer e Jemec apresentaram um estudo retrospectivo com 12 mulheres com HS, em que o uso tópico de resorcinol se associou a uma diminuição da dor e a uma melhoria das lesões (26).

**Indicações:** Lesões recorrentes nos estádios I e II de Hurley (24).

**Posologia e duração do tratamento:** Aplicação tópica b.i.d durante as primeiras horas de um surto. Pode seguir-se o tratamento de manutenção com uma aplicação diária (24).

**Advertências e reações adversas:** As reações locais são as mais frequentes, podendo observar-se dermatite de contacto originada pela resorcina ou por outro agente do creme ou loção. A descoloração da pele é um efeito secundário comum, mas reversível. A intoxicação sistémica na sequência da aplicação tópica é rara e está associada a concentrações mais elevadas, mas deve ser equacionada (24) (28).



## 2.2. TRATAMENTO SISTÊMICO

### 2.2.1. Antibióticos

A sua recomendação deve-se não só à sua ação antibacteriana, mas também às suas propriedades imunomoduladoras, associando-se a uma melhoria das lesões em cerca de 80% e a uma remissão em aproximadamente 27% (10). Todavia, existem poucos estudos que comprovem a sua eficácia no tratamento da HS (10) (29). Por outro lado, os antibióticos sistêmicos parecem úteis na HS ligeira a moderada, mas não nas formas mais graves (10).

#### **Clindamicina e Rifampicina**

**Evidência:** A combinação destes antibióticos é o regime de antibioterapia melhor estudado, tendo-se verificado uma resposta positiva em 3 estudos onde se implementou o tratamento combinado durante 10 semanas (24) (30).

**Indicações:** Qualquer estágio com lesões inflamatórias ativas (24).

**Posologia e duração do tratamento:** 300 mg de clindamicina b.i.d. associada a 300 mg de rifampicina b.i.d ou 600 mg de rifampicina/dia, durante 10 semanas. As doses devem ser ajustadas ao peso, sendo 600 mg/dia referente a um peso de 60 kg (24).

**Advertências e reações adversas:** Os efeitos adversos observados mais relevantes foram a nível gastrointestinal, nomeadamente diarreia. (24) (30). Assim sendo, recomenda-se particular cuidado em doentes com patologia gastrointestinal ou maior suscetibilidade a esse nível. Devido ao risco de infeção por *Clostridium difficile*, pode-se ponderar alternar a combinação de clindamicina e rifampicina com outro tratamento (31). Por outro lado, atendendo a que a rifampicina é um indutor do citocromo P450, associa-se a uma ampla lista de interações medicamentosas que devem ser consideradas (24) (31).

## **Tetraciclina**

**Evidência:** Jemec e Windelboe avaliaram a sua eficácia num ensaio clínico aleatório, onde compararam o uso de 500mg de tetraciclina oral b.i.d com clindamicina a 1% tópica b.i.d.. Embora não se tenham observado diferenças na resposta ao tratamento, ambos os fármacos mostraram ser eficazes após 3 meses de tratamento (24) (31).

**Indicações:** Formas mais difusas dos estádios de Hurley I e II ligeiro (24).

**Posologia e duração do tratamento:** Tetraciclina 500 mg b.i.d durante 4 meses, podendo prolongar-se o tratamento (24). Também está descrita a sua utilidade como tratamento de manutenção após as 10 semanas de tratamento combinado com clindamicina e rifampicina (1).

**Advertências e reações adversas:** O seu uso está contraindicado na gravidez e amamentação, podendo também diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais orais. Os doentes devem ainda ser alertados para a fotossensibilidade associada à exposição solar direta (24). O risco de resistências não é de desprezar, estando descrita uma resistência de 64% em bactérias isoladas em lesões de HS (24) (31). Este fato sugere que a utilidade destes antibióticos poderá estar mais relacionada com a sua ação anti-inflamatória (31) (29).

## **Dapsona**

**Evidência:** Trata-se de uma sulfona com propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, usada no tratamento de dermatoses inflamatórias por infiltração de neutrófilos e eosinófilos ou por depósito de imunocomplexos, particularmente IgA (24). Apesar de se terem observado resultados satisfatórios com a sua utilização, esta deve ser criteriosa pelas reações adversas a que se associa (1).

Numa revisão retrospectiva de 24 doentes tratados com dapsona (50 a 200 mg por dia durante 1 a 48 meses) observou-se uma melhoria ligeira ou significativa em 38% dos casos, não havendo resposta em nenhum dos casos mais graves (Hurley III). No entanto, observou-se uma rápida

recaída após cessar o tratamento e efeitos adversos importantes em 8% dos casos. Em duas series retrospectivas de 5 doentes tratados com 25 a 150 mg/dia de dapsona, verificou-se uma melhoria clínica em todos os casos, mas com necessidade de terapêutica de manutenção para prevenir recaídas (24).

**Indicações:** Reservada a formas ligeiras a moderadas (Hurley I e II), quando os agentes de primeira linha falham (24).

**Posologia e duração do tratamento:** 25-200 mg por dia num intervalo mínimo de 3 meses, não estando definida uma duração máxima (24). Após cessar o tratamento, as recaídas podem ocorrer num curto período de tempo (24), pelo que há autores que defendem o seu uso a longo prazo como terapia de manutenção (31).

**Advertências e reações adversas:** As reações adversas mais importantes são a nível hematológico e neurológico, sendo frequentemente relacionadas com a dose e incluem hemólise, metahemoglobinemia, agranulocitose, síndrome de hipersensibilidade e neuropatia periférica. Assim sendo, a utilização deste fármaco está contraindicada na deficiência grave de glucose-6-fosfatodesidrogenase (G6PD), alergia às sulfonamidas, anemia grave e porfíria aguda. Antes do início do tratamento deve ser solicitado um hemograma com contagem de reticulócitos, provas da função renal e hepática e doseamento dos níveis de G6PD. Durante o primeiro mês, os doentes devem ser avaliados semanalmente, sob o ponto de vista hematológico, através de um hemograma com contagem de reticulócitos. Após o primeiro mês, além do hemograma com contagem de reticulócitos, devem também ser realizadas provas laboratoriais da função renal e hepática numa periodicidade mensal durante 3 meses. Após esse período, deve ser mantida uma monitorização a cada 3 a 6 meses, dos exames laboratoriais referidos. Os níveis de metahemoglobinemia devem ser solicitados em doentes que refiram cefaleias, fadiga ou falta de ar (24).

## **Outros antibióticos**

O uso combinado de rifampicina, moxifloxacina e metronidazol foi testado por Join-Lambert e colaboradores num estudo com 28 doentes nos estádios II e III de Hurley. Metade dos participantes também receberam uma terapia de indução com ceftriaxona endovenosa durante 2 semanas. Os que responderam ao tratamento após 12 semanas, foram tratados adicionalmente durante mais 12 semanas com rifampicina e moxifloxacina combinadas, tendo-se observado uma remissão em 57% dos casos (16/28). Os efeitos adversos observados foram maioritariamente a nível gastrointestinal (64%) e candidíase vulvovaginal (35%) (24). No entanto, deve ser tido em conta que o uso prolongado de uma fluoroquinolona, como a moxifloxacina, se pode associar a tendinite e a infeção por *Clostridium difficile* (31).

Embora existam muitos outros antibióticos descritos em estudos de caso e na opinião de alguns expertos, carecem de estudos que comprovem a sua utilidade devendo, por isso, ser considerados como terapias experimentais (24).

### **2.2.2. Retinóides**

O mecanismo exato de ação destes agentes não se encontra esclarecido. Porém, pensa-se que a sua utilidade no tratamento da HS se relaciona com efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e antiproliferativos (29). A sua eficácia foi avaliada em diversos estudos, tendo-se avaliado agentes como a isotretinoína, a acitretina, o etretinato e mais recentemente a alitretinoína (31). A isotretinoína, embora seja frequentemente prescrita para o tratamento da HS, está recomentado não ser utilizada com o propósito de tratar HS, devido ao fato dos resultados descritos serem frequentemente desencorajadores e de não haver dados consistentes na literatura que apoiem a sua utilização (24).

**Acitretina**

A acitretina é o metabolito ativo do etretinato com igual efetividade, mas com melhor perfil farmacocinético, apresentando uma semi-vida muito menor, pelo que a sua utilização é preferida relativamente ao etretinato (24) (32).

**Evidência:** Existe evidência da utilidade destes fármacos no tratamento de distúrbios crónicos relacionados com a hiperqueratinização. Sendo a hiperqueratinização ductal um processo chave na patogénese da HS, a utilidade destes fármacos pode ser explicada pela influência que exercem no ciclo celular da pele, normalizando a diferenciação e reduzindo a taxa de proliferação dos queratinócitos. Além disso, possuem ainda um efeito imunomodulador e anti-inflamatório, inibindo a quimiotaxia e a libertação de mediadores pró-inflamatórios pelos neutrófilos e interferindo no metabolismo do ácido araquidónico e na libertação de várias citocinas (24).

Até à data, estão publicados 7 trabalhos sobre a eficácia do tratamento com acitretina e etretinato na HS, incluindo um total de 32 doentes. Os resultados apresentados são bastante satisfatórios, observando-se uma melhoria significativa em 21 doentes (65,6%) e uma melhoria moderada em 8 doentes (25%). É ainda de referir que 17 dos 32 doentes estavam em regime de tratamento com a isotretinoína antes de iniciarem tratamento com acitretina ou com etretinato, mas sem resultados satisfatórios (24).

**Indicações:** Embora esteja indicada em estádios mais precoces (Hurley I e Hurley II ligeiro), também pode ser útil em estádios mais avançados, com abscessos recorrentes com trajetos fistulosos e cicatrizes (24).

**Posologia e duração do tratamento:** De acordo com os estudos publicados, recomenda-se uma dose de 0,25-0,88 mg/kg de acitretina, durante 2 a 3 meses (24).

**Advertências e reações adversas:** A acitretina e o etretinato são teratogénicos pelo que a sua utilização requiere exclusão de gravidez e implementação de medidas anticoncepcionais restritas

durante e após o tratamento em mulheres em idade fértil. A semi-vida da acetritina são 50 horas e do etretinato são 120 dias, existindo evidência clínica que o etretinato pode ser formado a partir da ingestão concomitante de acitretina e álcool. Assim sendo, preconiza-se um teste de gravidez mensalmente durante o tratamento e a cada 1 a 3 meses após cessar o tratamento durante pelo menos 2 anos, ou 3 anos de acordo com a escola americana (24) (32).

Além do potencial teratogénico, existem outras complicações associadas que não devem ser desprezadas, uma vez que 16% dos doentes estudados pararam o tratamento devido a reações adversas do mesmo. As complicações mais frequentemente observadas foram a dermatite por retinóides e a queda de cabelo nas mulheres. Outras reações adversas descritas incluíram a diminuição de visão noturna, alteração do perfil lipídico, cefaleias, perda de concentração, artralguas, zumbidos e depressão/fadiga. Está então recomendada a avaliação das enzimas hepáticas e do perfil lipídico antes de iniciar o tratamento. Durante o tratamento preconiza-se a sua monitorização após o primeiro mês de tratamento, sendo depois realizada trimestralmente, até ao final do tratamento (24).

### **Alitretinoína**

**Evidência:** A alitretinoína é um retinoide de primeira geração aprovado recentemente em Portugal (2013) nas dosagens de 10 a 30 mg para tratamento do eczema crónico grave da mão. Uma vez que apresenta uma semi-vida mais curta que a acitretina e o grupo mais afetado na HS são as mulheres em idade fértil, pensa-se que este fármaco pode ser uma alternativa viável à acitretina no tratamento da HS. Num pequeno estudo preliminar publicado em 2013, Menon e Verdolini testaram a eficácia da alitretinoína em 4 doentes com HS, durante 24 semanas, observando não só uma melhoria clínica como também a nível da qualidade de vida (33). Em 2015, os mesmos autores juntamente com Simonacci, Pavlou e Manello realizaram um estudo semelhante com 14 mulheres em idade fértil, tratadas com 10 mg/dia de alitretinoína durante

24 semanas. Os resultados foram promissores, observando-se uma melhoria significativa em 78,5% dos casos. Estes resultados sugerem que a alitretinoína poderá ser uma boa alternativa à acitretina no tratamento da HS em mulheres em idade fértil (34).

### **2.2.3. Terapias anti-androgénicas**

Em 1986 e 1989 foram publicados 3 trabalhos em que se observou que a terapia antiandrogénica com acetato de ciproterona e estrogénios poderia associar-se a uma melhoria clínica, enquanto que os progestativos com ação androgénica poderiam induzir ou agravar a doença. Essas observações deram consistência à hipótese da HS se associar a uma desregulação hiperandrogénica. No entanto, o papel dos androgénios na patogénese da HS é controverso, não existindo estudos à posteriori que fundamentem esta hipótese. Neste sentido, outras terapias antiandrogénicas foram também testadas, nomeadamente a finasterida, a espironolactona e mais recentemente a metformina. Contudo, são necessários mais estudos no sentido de clarificar se existe uma síndrome hiperandrogénica subjacente à HS e qual a utilidade destas terapias neste contexto HS (24) (35).

#### **Acetato de ciproterona e estrogénios**

**Evidência:** O acetato de ciproterona exerce a sua ação antiandrogénica por ser um antagonista dos recetores androgénicos. Já a ação antiandrogénica dos estrogénios pode ser explicada por dois mecanismos. Por um lado, exercem a sua ação a nível do ovário, suprimindo a produção de androgénios pelo mesmo. Por outro lado, conduzem à elevação dos níveis de globulina fixadora de hormonas sexuais (Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)), com consequente diminuição no plasma dos níveis de androgénios (35).

Até à data, apenas está descrito um ensaio clínico neste âmbito, publicado em 1986 por Mortimer et al. Compararam o efeito de etinilestradiol (50 µg) combinado com acetato de

ciproterona (50 mg) com um anticoncetivo oral (50 µg de etinilestradiol associado a 500 µg de norgestrel) em 24 mulheres com HS moderada a severa, durante um período de 12 ciclos. Apenas 18 participantes terminaram o estudo e destas, apenas 12 melhoraram enquanto que 4 pioraram. Observaram ainda que não existiram diferenças significativas na resposta ao tratamento entre os dois grupos. No mesmo ano, Sawers et al apresentaram um trabalho onde analisaram a resposta de 4 mulheres, com formas mais leves de HS, à administração de 10mg de acetato de ciproterona combinado com 50 µg de etinilestradiol. Verificaram uma melhoria em todos os casos e em 3 delas verificaram ainda um agravamento clínico associado à redução da dose de acetato de ciproterona. Embora neste último trabalho o uso de ciproterona pareça útil, no estudo levado a cabo por Mortimer et al, não ficou clara a sua utilidade, uma vez que não se verificaram melhores resultados no grupo tratado com acetato de ciproterona. Relativamente à utilidade do etinilestradiol, o único ensaio clínico que existe nesse sentido carece de consistência devido ao tamanho reduzido da amostra, ao número importante de desistências e à imprecisão com que se apresentaram os resultados. Assim sendo, o tratamento com acetato de ciproterona e etinilestradiol no contexto da HS apenas se justifica em caso de alterações hormonais e/ou sinais de hiperandrogenismo associados (24) (35).

### **Finasterida**

**Evidência:** Possui atividade antiandrogénica por inibir a conversão de testosterona no seu metabolito ativo, a dihidrotestosterona (DHT), através da inibição da 5 $\alpha$ -redutase (35). Pensa-se que a resposta à finasterida se deve à diminuição dos níveis de DHT no folículo piloso devido a uma alteração da sensibilidade deste à ação da DHT e não pela diminuição dos níveis de DHT circulantes (36). Até à data, existem 3 séries de casos e 1 estudo de caso publicados sobre a utilidade da finasterida no tratamento da HS. No total, foram descritos 13 casos de ambos os sexos, maioritariamente adultos com idades compreendidas entre os 7 e os 56 anos. Foi descrita



a utilização de finasterida oral em regime de monoterapia ou como terapia adicional no tratamento de casos mais avançados de HS, numa dose de 5 mg/dia para a grande maioria dos participantes, durante períodos de tempo muito variáveis (3 meses até 6 anos). Os resultados apresentados foram bastante favoráveis, estando descrita uma resolução completa em 3 dos casos. De forma geral, os efeitos secundários foram pouco significativos, sendo os mais importantes uma situação de prurido prolongado num homem e mastalgia pré-menstrual em duas mulheres (36). A maior preocupação deste fármaco prende-se com o seu potencial teratogénico, associando-se a feminilização do feto masculino, pelo que esta terapêutica não é recomendada para mulheres em idade fértil (35) (36). Além disso, são necessários estudos mais consistentes que possam sustentar a utilização clínica da finasterida no tratamento da HS, que até à data se baseia em dados anedóticos (31).

### **Espironolactona**

**Evidência:** A espironolactona é um antiandrogénio, que se liga ao recetor androgénico, exercendo uma ação antagonista sobre o mesmo (35). Tal como na finasterida, apenas existe uma evidência anedótica da sua utilidade no tratamento da HS (31) (35). Recentemente, foi publicada uma série de casos de 20 mulheres com HS tratadas com espironolactona com resultados positivos e poucos efeitos adversos, sugerindo poder-se tratar de uma opção de primeira linha no tratamento da HS (37).

### **Metformina**

**Evidência:** A metformina é um antidiabético oral com ação antiandrogénica por reduzir a produção de androgénios a nível do ovário (38). Além disso, a HS foi associada a obesidade e SM (10) pelo que, Verdolini e colaboradores levaram a cabo um estudo prospetivo com 25 doentes com HS, que receberam tratamento com metformina durante 24 meses. Observaram

uma melhoria clínica em 18 dos doentes, com uma redução significativa na escala de Sartorius. Além disso, os efeitos adversos foram desprezíveis, sugerindo-se que a metformina pode ser equacionada como tratamento da HS (39).

#### **2.2.4. Imunossupressores e imunomoduladores**

Vários agentes imunossupressores têm sido testados, nomeadamente os corticosteroides, a ciclosporina, a colchicina e o metotrexato. No entanto, apenas os corticosteroides e a ciclosporina apresentaram alguma utilidade em pequenos estudos de caso (10) (40). Ainda não está claro se é o efeito imunossupressor ou o anti-inflamatória aquele que desempenha um papel mais relevante na resposta terapêutica, especulando-se que a longo prazo a ação imunossupressora poderá prevalecer (40).

#### **Corticosteroides**

**Evidência:** Estes agentes possuem uma ação anti-inflamatória, imunossupressora, antiproliferativa e vasoconstritora. No entanto, é o efeito anti-inflamatório que os torna especialmente úteis no tratamento da HS, por conduzirem a uma inibição da expressão de prostaglandinas, leucotrienos e citocinas pró-inflamatórias. Apesar da sua aparente utilidade, na prática apenas está descrita uma série de casos e alguns estudos de caso que descrevem a utilização destes agentes em monoterapia ou em combinação com outros agentes. Numa série de 4 doentes com HS em diferentes estádios, avaliou-se um regime a curto prazo com hidrocortisona em monoterapia (60-80 mg com desmame progressivo a partir dos dias 15-56). A resposta clínica foi positiva em todos os participantes e após um ano do tratamento não se observaram recidivas. O tratamento com dexametasona e prednisolona também está descrito como eficaz em alguns estudos de caso (24) (40).

**Indicações:** Devido aos efeitos secundários associados, a sua utilização está limitada a terapia de resgate, num processo inflamatório agudo importante.

**Posologia e duração do tratamento:** Doses de 0,5 a 0,7 mg/kg de prednisolona oral durante um período curto de poucas semanas com desmame progressivo (24) (40).

**Advertências e reações adversas:** Os efeitos secundários importantes justificam que não seja recomendada a sua utilização a longo prazo. O efeito *rebound* pode associar-se também a tratamentos a curto prazo pelo que deve ser instituída uma diminuição progressiva da dose. A imunossupressão associada também deve ser equacionada, podendo associar-se antibioterapia ao tratamento para prevenir uma infeção sistémica. Em caso de gravidez, a toma de corticosteroides pode associar-se a supressão adrenal neonatal (24) (38).

### **Ciclosporina**

**Evidência:** A ciclosporina é um inibidor da calcineurina, com uma ação imunossupressora importante, inibindo a resposta dos linfócitos T. Além disso, possui um efeito direto a nível dos queratinócitos. A resposta ao tratamento com ciclosporina na HS, apenas está descrita em 4 casos clínicos, um deles associado também a corticoterapia (24) (40) (38).

**Indicações:** Na ausência de mais evidência científica que comprove a sua utilidade no tratamento da HS e atendendo aos seus efeitos secundários, a sua utilização encontra-se reservada para casos muito selecionados em que as terapêuticas de primeira, segunda e terceira linha falham (24) (38).

**Posologia e duração do tratamento:** Ainda não existem trabalhos que permitam retirar elações sobre a posologia e a duração mais adequadas. No entanto, nos casos publicados, as doses utilizadas variavam de 1 a 6 mg/kg durante 6 semanas a 7 meses.

**Advertências e reações adversas:** As reações adversas mais importantes incluem a nefrotoxicidade, a HTA (Hipertensão Arterial) e risco de tumores malignos, principalmente

tumores da pele em doentes previamente tratados com fotoquimioterapia. Assim sendo, antes de iniciar a terapia é desejável rastrear HTA, tumores, infecção ativa e eventualmente infecção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana). Devem ainda ser avaliados os parâmetros hematológicos e bioquímicos, incluindo a função hepática e renal, o ácido úrico, o magnésio e o perfil lipídico. Durante o tratamento devem ser monitorizados os parâmetros hematológicos, a função hepática e renal, os valores tensionais e a análise sumária de urina a cada 2 semanas após o início do tratamento, nos primeiros 3 meses, passando depois para uma periodicidade trimestral (24).

### **Gluconato de zinco**

**Evidência:** Pensa-se que o benefício do tratamento com zinco nos doentes com HS se prende essencialmente com a sua ação anti-inflamatória, sobretudo a nível da imunidade inata. Inibe a quimiotaxia das células polimorfonucleares e a expressão de integrinas pelos queratinócitos em lesões inflamatórias, importantes por participarem na interação entre queratinócitos e linfócitos. É também responsável por inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias pelos queratinócitos (TNF- $\alpha$  e IL6) e está ainda envolvido na maturação dos linfócitos T. Além disso, participa na ativação das células natural killer e granulócitos. Possui também uma ação anti-oxidante, induzindo a expressão da enzima Cu-Zn superóxido dismutase, presente nos queratinócitos e nos fibroblastos, aumentando assim a eliminação de radicais livres. Estão ainda descritas outras propriedades dos sais de zinco que poderão ser interessantes no âmbito do tratamento da HS, nomeadamente uma atividade antiandrogénica, por inibirem a 5 $\alpha$ -redutase e um envolvimento na apoptose e na proliferação e diferenciação de queratinócitos. Em 2007 foi publicado um estudo prospetivo onde participaram 22 doentes com HS moderada a severa tratados com 90 mg de gluconato de zinco por dia. Todos os participantes melhoraram com o tratamento, sendo que 8 deles entraram em remissão completa na sequência do tratamento.

Contudo, quando se diminuiu a dose para 30 a 60 mg por dia, verificaram-se recaídas que foram controladas com o aumento da dose (41).

**Indicações:** O tratamento com gluconato de zinco parece mais apropriado para o tratamento de manutenção de HS em estádios de Hurley I e II (24).

**Posologia e duração do tratamento:** Prevê-se um tratamento a longo prazo com doses elevadas de 90 mg por dia numa fase inicial, que poderão ser diminuídas em função da resposta e das reações adversas (24) (41).

**Advertências e reações adversas:** Regra geral, é bem tolerado, tendo sido descritos alguns efeitos secundários a nível gastrointestinal (diarreia, distensão abdominal, esofagite, náuseas e vômitos) (41).

### **Biológicos**

O advento dos biológicos no tratamento da HS originou-se após a observação de que o tratamento implementado com infliximab na DC em doentes com HS associada, parecia também eficaz no tratamento da HS (29). Desde então, existem inúmeras publicações acerca da utilidade do tratamento com biológicos na HS, sendo os mais importantes o adalimumab, infliximab, anakinra e ustekinumab. No entanto, à luz dos estudos publicados, são os biológicos anti-TNF- $\alpha$ , adalimumab e infliximab, os que se revestem de maior evidência científica (42). A ação anti-TNF- $\alpha$  destes agentes pode refletir-se na diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e IL-8) e de moléculas de adesão pelas células endoteliais. Além disso, estando o TNF- $\alpha$  também implicado na ativação de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, particularmente linfócitos T-citotóxicos, pode associar-se também a uma diminuição da resposta destas células inflamatórias (43).

Atualmente, consideram-se uma alternativa apropriada ao tratamento de HS moderada a severa, refrataria ao tratamento com antibióticos, retinóides e tratamento hormonal. No entanto, o seu elevado preço constitui uma limitação importante à sua utilização (24).

### **Adalimumab**

**Evidência:** O adalimumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que se liga especificamente ao recetor do TNF- $\alpha$ , bloqueando a sua ação biológica. Atualmente, é o único tratamento biológico aprovado pela *US Food and Drug Administration* e pela *European Medicines Agency* para o tratamento da HS, sendo o mais bem estudado a nível de eficácia e segurança (44).

Através da análise retrospectiva de 42 casos de HS moderada a severa tratados com adalimumab, observou-se uma melhoria clínica  $\geq 50\%$  em 23 dos casos (24). Os resultados encorajadores descritos, levaram à necessidade de se encetarem mais estudos neste sentido que se apresentam resumidos na tabela 4. O adalimumab foi testado em 2 pequenos estudos prospetivos, através de dois regimes terapêuticos diferentes, durante 12 semanas. Após uma dose de indução inicial, num dos estudos o adalimumab era administrado semanalmente e no outro era administrado quinzenalmente. Apenas o regime semanal se mostrou eficaz, mas sem uma resposta mantida a longo prazo (45) (46). Num ensaio clínico realizado por Miller et al, em que comparou a resposta ao adalimumab em regime semanal com um placebo, obtiveram-se respostas semelhantes, com uma eficácia observada aos 6 meses, mas não mantida aos 12 meses (47). Kimball e os seus colaboradores levaram a cabo 3 grandes ensaios clínicos de fase II e III, realizados em dois períodos diferentes, em que avaliaram a eficácia de 3 modalidades terapêuticas: adalimumab administrado semanalmente, adalimumab administrado quinzenalmente e placebo. Concluíram que o regime semanal é o mais adequado e que apresenta um perfil de segurança satisfatório (44) (48) (49).

**Indicações:** Tratamento de HS moderada a grave.

**Posologia e duração do tratamento:** A administração a longo prazo preconizada é de 40 mg de adalimumab por via subcutânea semanalmente. Pode ainda ser utilizado para melhorar a resposta ao tratamento cirúrgico com intuito curativo, através da administração de 160 mg de adalimumab numa dose inicial, com possibilidade de se administrar mais 80 mg após uma semana (24).

**Advertências e reações adversas:** Antes de se iniciar o tratamento, é necessário excluir infecção aguda, tuberculose, infecção por VIH, hepatite vírica e gravidez em mulheres em idade fértil. Apesar de estar descrita uma tolerância satisfatória e de não se terem observado efeitos adversos importantes nos estudos realizados, existe um risco aumentado de infeções, nomeadamente da via aérea superior, bronquites e infeções urinárias. Embora raras, também estão descritas associações com a síndrome *lupus-like* e com neoplasias malignas, especialmente linfomas. Na ausência de evidência de que seja um fármaco seguro na gravidez, deve ser oferecida contraceção às mulheres em idade fértil até 5 meses após o fim do tratamento. A possibilidade de transição para o leite materno, contraindica também o aleitamento. São também contraindicações absolutas ao tratamento, a Insuficiência Cardíaca (New York Heart Association (NYHA) III-IV) e a presença de tuberculose ou de outra infeção grave. Constituem contraindicações relativas ao tratamento, a hepatopatia grave, processos desmielinizantes, vacinação com agentes vivos e a presença ou história de neoplasias malignas e distúrbios linfoproliferativos (exceto carcinoma basocelular) (24).

**Tabela 4 - Estudos relativos ao tratamento da HS moderada a severa com adalimumab**

Autores Ano	Tipo de Estudo	Tratamento <sup>1</sup>	Duração <sup>2</sup>	Resultados	
Amano et al 2010 (45)	Estudo prospectivo longitudinal	<b>Adalimumab</b> (n=10) Semana 0: 160 mg Semana 1: 80 mg Semana 2-12: 40 mg / 2 semanas	12	6/10 participantes, concluíram o estudo, mas nenhum obteve resposta ao tratamento.	
Miller et al 2011 (47)	Ensaio clínico aleatório, controlado e duplamente cego	<b>Placebo</b> (n=6)  <b>Adalimumab</b> (n=15) Semana 0: 80 mg Semana 1-12: 40 mg/semana	12	Observou-se uma redução significativa das lesões após 6 semanas no grupo tratado com adalimumab em comparação com o grupo placebo. No entanto a resposta não foi mantida a longo prazo porque, às 12 semanas não se verificaram diferenças significativas entre os 2 grupos.	
Sotiriou 2012 (46)	Estudo prospectivo longitudinal	<b>Adalimumab</b> (n=15) Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg/semana	24	15 participantes concluíram o estudo. Observou-se uma melhoria importante a partir do primeiro mês. Em média as recaídas observaram-se após 11 semanas do fim do tratamento.	
Kimball et al 2012 (49)	Ensaio Clínico em fase II	<b>Grupo adalimumab EW<sup>3</sup> (Every Week)</b> (n=51) Semana 0: 160 mg SC Semana 2: 80 mg Semana 4-15:40 mg/semana  <b>Grupo adalimumab EOW<sup>4</sup> (Every Other Week)</b> (n=52) Semana 0: 80 mg SC Semana 1-15: 40 mg/2semanas  <b>Grupo placebo</b> (n=51)	15	O grupo adalimumab EW foi significativamente melhor que o grupo adalimumab EOW e que o grupo placebo. No grupo EOW, embora a resposta tenha sido melhor comparativamente ao grupo placebo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas. Durante o período de follow-up (semanas 16-52), quando se passou do regime de tratamento adalimumab EW para adalimumab EOW, observou-se uma diminuição da resposta terapêutica.	
Kimball et al 2016 (48)	PIONEER I Ensaio clínico em fase III	Fase 1	<b>Placebo</b> (n=152)  <b>Adalimumab EW</b> (n=153) Semana 0: 160 mg Semana 2: 80 mg Semana4-15:40 mg/semana	12	Na fase 1 de ambos os ensaios clínicos, verificou-se uma resposta significativamente maior no grupo tratado semanalmente com adalimumab. Não se verificaram diferenças nas taxas de eventos adversos graves entre os grupos estudados.
		Fase 2	<b>Adalimumab EW</b> (n=145) Semana 12:160 mg Semana 14: 80 mg Semana16-35:40 mg/ semana	<b>Adalimumab EW</b> (n=48) 40 mg /semana	
Kimball et al 2016 (48)	PIONEER II Ensaio clínico em fase III	Fase 1	<b>Placebo</b> (n=151)  <b>Adalimumab EW</b> (n=155) Semana 0: 160 mg Semana 2: 80 mg Semana4-15:40 mg/semana	12	
		Fase 2	<b>Placebo</b> (n=151)	<b>Adalimumab EW</b> (n=51) 40 mg /semana	

1- Regime de tratamento com adalimumab ou placebo por via SC; 2- Duração em semanas; EW – Tratamento semanal com adalimumab; EOW – Tratamento a cada 2 semanas com adalimumab.



## **Infliximab**

**Evidência:** O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico, que se liga especificamente ao recetor do TNF- $\alpha$ , bloqueando a sua ação biológica. Apresenta uma semi-vida no soro de 8 a 9,5 dias, apresentando um longo período de eliminação, que pode alcançar os 6 meses. Foi o primeiro biológico a ser utilizado no tratamento da HS, tendo sido publicados vários estudos de caso que descreveram a sua utilidade nesse âmbito (10) (24). A sua eficácia foi verificada num ensaio clínico conduzido por Grant, em que se comparou o tratamento com infliximab (5 mg/kg endovenoso (EV) às 0, 2 e 6 semanas), com um tratamento placebo durante 6 semanas, tendo-se verificado uma diminuição significativamente maior do HSSI no grupo tratado com infliximab. Às 8 semanas, o grupo placebo começou a ser também tratado com infliximab, apresentando também uma diminuição significativa no HSSI (50). Outros estudos foram realizados no sentido de avaliar a resposta ao tratamento a longo prazo, tendo-se verificado uma boa resposta. No entanto, após o término do tratamento, a resposta clínica pode não se manter, havendo muitas recaídas que podem ainda ocorrer durante o tratamento. As recaídas surgem tipicamente após as 37 semanas de tratamento e associam-se a um maior grau de gravidade, a um início mais precoce da doença e a história de tratamento cirúrgico. Um estudo retrospectivo com 20 doentes, revelou que o tratamento com infliximab (5 mg/kg EV às 0, 2 e 6 semanas) era superior ao tratamento com adalimumab administrado quinzenalmente (10) (24). Perante estas observações, é necessário ter em linha de conta que o regime mais adequado de tratamento com adalimumab na HS é semanal, não se podendo, por isso, inferir que o infliximab seja mais eficaz.

**Indicações:** Tratamento de HS supurativa moderada a grave.

**Posologia e duração do tratamento:** O tratamento a longo prazo inicia-se com um tratamento de indução com 5 mg/kg por via EV na semana 0, 2 e 6. Segue-se o tratamento de manutenção

na mesma dose a cada 8 semanas. Também pode ser utilizado para aumentar a resposta ao tratamento cirúrgico, na mesma dose (24).

**Advertências e reações adversas:** Antes de iniciar o tratamento, é necessário excluir infecção aguda, tuberculose, infecção por VIH, hepatite vírica e gravidez em mulheres em idade fértil. Apesar de também apresentar uma tolerância satisfatória a longo prazo, à semelhança do adalimumab, geralmente o infliximab é pior tolerado. O facto de ser um anticorpo quimérico, pode explicar porque se associa mais a reações anafilactóides. As reações agudas minor aquando da administração são relativamente frequentes, nomeadamente, cefaleias, *flushing*, calafrios, náuseas e dispneia. A reintrodução do tratamento, após longos períodos, pode associar-se a artralguas, mialgias e angioedema. Estas reações adversas podem ser prevenidas ou atenuadas com a administração prévia de um anti-histamínico. O tratamento com baixa dose de metotrexato (5-10 mg/semana), também pode diminuir a formação de anticorpos anti-infliximab. A administração EV deve ser lenta, durante um período de 2 horas, devendo os doentes estar monitorizados devido ao risco de reações agudas. Da lista de reações adversas a longo prazo fazem parte as infeções, o agravamento da IC, doenças desmielinizantes, hepatotoxicidade, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia ou até mesmo pancitopenia. Também estão descritas associações, embora raras, com a síndrome *lupus-like* e com neoplasias malignas, especialmente linfomas. As contra-indicações absolutas e relativas são semelhantes às do tratamento com adalimumab (24).

## Outros Tratamentos Biológicos

### Etanercept

Trata-se de uma proteína recombinante de fusão que se liga ao recetor TNF- $\alpha$ , interferindo com a sua resposta, à semelhança do que acontece com outros anti-TNF- $\alpha$ . No entanto, de forma geral, apresenta uma menor eficácia que o adalimumab e o infliximab no tratamento da HS.

Além disso, até à data, a evidência da sua eventual utilidade no tratamento da HS é contraditória, pelo que o seu uso não está para já recomendado (24).

### **Ustekinumab**

É um inibidor combinado da IL-12 e IL-23, recentemente estudado como uma possível alternativa quando outras medidas terapêuticas falham. A sua utilidade no tratamento da HS foi avaliada num estudo com 3 doentes com respostas díspares: um deles apresentou uma resposta favorável, outro entrou em remissão e o terceiro não respondeu. Num estudo mais recente, ainda não publicado, com 17 doentes, observou-se que 35% responderam ao tratamento com uma melhoria clínica importante ( $\geq 50\%$ ) (38).

## **2.3. TRATAMENTO INJETÁVEL LOCAL**

### **2.3.1 Corticosteroides intralesionais**

Apesar de estar descrita a sua utilidade na abordagem de lesões agudas e no tratamento de nódulos e fístulas recalcitrantes, não existe nenhum estudo formal que fundamente a sua utilização no tratamento da HS (24) (28). Pode ser entendido como um tratamento intermédio, entre a terapêutica sistémica e a cirúrgica, com o objetivo de reduzir rapidamente a inflamação, acreditando-se também que pode levar uma atrofia dos trajetos fistulosos. A injeção de 0,5 a 1 ml de triancinolona (10 mg/ml) é o corticosteroide injetável mais utilizado, com uma resposta visível em 42 a 78 horas (28). Este tratamento poderá ser realizado em monoterapia, ou como terapêutica adjuvante (24). O seu uso está contraindicado na presença de celulite. Os efeitos adversos a nível local mais comuns incluem atrofia, alterações na pigmentação e telangiectasias

na pele. A nível sistémico, raramente são descritos efeitos secundários nestas dosagens (24) (28) (38).

### **2.3.2 Toxina botulínica**

Até à data estão descritos 3 estudos de caso, 2 dos quais com uma resposta positiva ao tratamento com injeção de toxina botulínica na região afetada (38). No entanto, o mecanismo de ação permanece desconhecido. Mais estudos são também necessários no sentido de definir a posologia e a duração do tratamento, bem como reações adversas associadas. Por este motivo, este tratamento é ainda considerado como um tratamento experimental (24) (28).

## **3. TRATAMENTO CIRÚRGICO**

O tratamento cirúrgico está indicado quando o tratamento médico falha ou quando as lesões são muito extensas (51) (52). Atualmente também se discute a utilidade da abordagem cirúrgica em estádios mais precoces da doença. Alguns autores consideram que o atraso no tratamento de formas ligeiras a moderadas, pode conduzir à necessidade de tratamentos cirúrgicos mais agressivos (53).

Pode ser realizado isoladamente, após controlo da doença com tratamento médico, ou em combinação com o mesmo. O processo inflamatório ativo pode comprometer os resultados cirúrgicos, pelo que deve ser previamente controlado. O tratamento com antibioterapia, particularmente antibióticos com ação anti-inflamatória pode ser útil, podendo ainda associar-se outros agentes com ação imunomoduladora, incluindo biológicos, ciclosporina ou até mesmo ciclos curtos de corticoterapia (51).

Outro aspeto fundamental na abordagem pré-operatória é avaliação prévia da área a intervir com recurso a exames de imagem. A ecografia ou a Ressonância Magnética (RM) podem ser de grande utilidade porque permitem definir com maior acuidade a extensão da região afetada.

No entanto, é essencial o mapeamento dos trajetos fistulosos, normalmente realizado no ato cirúrgico com azul de metileno, na perspectiva de uma remoção completa das lesões existentes (1).

Apesar do seu carácter potencialmente curativo, as recorrências são frequentes (tabela 5). Numa meta-análise recente, conclui-se que o risco de recorrência pós-operatório é elevado, sendo mais frequente em abordagens cirúrgicas menos invasivas (54). Assim sendo, são necessárias excisões alargadas, abrangendo toda a área afetada e incluindo margens de segurança adequadas (52). Estão disponíveis várias técnicas cirúrgicas, que poderão ser executadas com recurso a metodologias convencionais, ou através de técnicas de cirurgia a laser ou eletrocirurgia. O tratamento com laser CO<sub>2</sub> pode ser utilizado para excisão cirúrgica ou para vaporização das lesões, possibilitando uma remoção mais localizada, com menor hemorragia e melhor visualização do campo de trabalho (24) (51). As técnicas cirúrgicas realizadas com eletrocirurgia também estão descritas com bons resultados (51). A escolha do tipo de cirurgia e das margens de segurança depende essencialmente da localização e da gravidade da doença (24).

**Tabela 5 – Abordagens cirúrgicas na HS (24)**

	Nº DE DOENTES TRATADOS Nº DE LOCAIS Nº DE LESÕES	TAXA DE RECORRÊNCIA	PERÍODO DE SEGUIMENTO
<i>Deroofing</i>	88 lesões	17%	Mediana 34 meses
Excisão	100 locais (EP)	69,9%	1-7 meses (mediana 3 meses)
	87 locais (ESI)	21,4%	1 ano
	185 locais	1,1%	1-19 anos
Laser CO <sub>2</sub>	34 doentes	11,8%	34,5 meses (7-87 meses)
	24 doentes	8,3%	27 meses (15-47 meses)
Eletrocirurgia	30 lesões	14%	Média de 16 dias (15-21 dias)

EP – Encerramento primário; ESI – Encerramento por segunda intenção

### 3.1. INCISÃO E DRENAGEM

Embora seja frequentemente realizada a incisão e drenagem de abscessos na fase aguda, esta deve ser evitada. Os resultados são modestos, com um alívio sintomático temporário e de curta duração e com uma taxa de recorrência elevada. A sua execução não dispensa outra alternativa cirúrgica. (51) (52).

### 3.2. EXCISÃO

O tipo de excisão pode variar essencialmente quanto à sua extensão e quanto ao seu encerramento.

Relativamente à extensão da excisão, a excisão local, embora tenha menor morbidade, associa-se a uma recorrência mais elevada comparativamente à excisão alargada. Assim sendo, a excisão local deve ser confinada a casos menos graves (Hurley I-II), com lesões bem delimitadas. No estágio mais grave da doença (Hurley III), a excisão alargada é a melhor opção de tratamento (1) (24) (51) (52). Muitos autores recomendam mesmo uma excisão radical, incluindo não só as áreas de lesão e tecidos subjacentes, mas também toda a área de glândulas apócrinas (1) (24).

No que concerne ao encerramento cirúrgico, as opções são múltiplas, desde o encerramento primário até ao encerramento por segunda intenção, passando por diferentes técnicas reconstrutivas (tabela 6). O encerramento primário apresenta uma maior taxa de recorrência que pode ser explicada pela possibilidade de ficarem retidos focos residuais de lesão. Além disso, o próprio trauma cirúrgico e a tensão da sutura, podem contribuir para se desencadearem novas lesões (51). Desta forma, o encerramento primário deve ser reservado para excisões pouco extensas (52). O encerramento por segunda intenção tem mostrado bons resultados, mesmo em feridas cirúrgicas mais extensas, não se associando a contraturas ou limitação de movimentos (51). Por esse motivo, esta técnica é muitas vezes preferida pelos doentes, em

detrimento das técnicas reconstrutivas. O grande senão desta técnica relaciona-se com o longo período de cicatrização (24). Tendo isso em consideração, em lesões mais extensas, têm-se recorrido a encerramento com enxertos de pele para acelerar o processo de cicatrização, com resultados aceitáveis. Está ainda descrito que a terapia por pressão negativa associada, pode melhorar ainda mais os resultados obtidos (24) (51). O encerramento com recurso a retalhos miocutâneos locais, pode ser outra opção viável em casos de doença recorrente, associando-se também a bons resultados (24) (27).

**Tabela 6** – Técnicas de encerramento cirúrgico na abordagem cirúrgica da HS (24).

	Nº DE LOCAIS TRATADOS	TAXA DE RECORRÊNCIA	PERÍODO DE SEGUIMENTO
ESI	87 locais	31,6%	1 ano
EP	92 locais	34%	1-5 anos
Enxertos	367 locais	33%	1-19 anos
	24 locais	20,9%	_____
Retalhos	50 locais	18,75%	Média de 2 anos

*EP – Encerramento primário; ESI – Encerramento por segunda intenção;*

### 3.3. DEROOFING

Trata-se de uma técnica cirúrgica alternativa às abordagens convencionais, indicada em casos ligeiros a moderados, sob anestesia local. Inicialmente, introduz-se uma sonda de ponta romba através da abertura de drenagem do abscesso. Caso a abertura não seja detetável, realiza-se uma pequena incisão para introduzir a sonda. A lesão é então explorada através dessa sonda em todas as direções, com o intuito de avaliar a extensão da lesão através dos seus trajetos fistulosos. Procede-se depois à remoção do teto das lesões, usando a sonda como guia. As lesões e os seus trajetos fistulosos são então expostos e novamente explorados com auxílio da sonda,

procedendo-se por fim à sua curetagem. A ferida cirúrgica resultante deve encerrar por segunda intenção, apresentando resultados estéticos aceitáveis. O recurso à eletrocirurgia ou ao laser CO<sub>2</sub>, é particularmente útil nesta técnica cirúrgica (53).

#### **4. TERAPIAS BASEADAS EM PRINCÍPIOS FÍSICOS**

Existem vários trabalhos publicados sobre a aplicação destas terapias no tratamento da HS. Estas terapias são usadas no âmbito do tratamento cirúrgico ou como técnicas de depilação (55).

##### **4.1. TRATAMENTO CIRÚRGICO COM LASER CO<sub>2</sub>**

A utilização da cirurgia com laser CO<sub>2</sub> no tratamento da HS está descrita com bons resultados desde 1987, sendo considerada uma terapia efetiva (24) (56). A cirurgia a laser com CO<sub>2</sub> (10600nm), pode ser usada com diferentes técnicas, dependendo da gravidade da doença, da profundidade da lesão e da preferência do cirurgião. Na cirurgia excisional, o laser de CO<sub>2</sub> pode ser utilizado para excisar em bloco, pequenas ou grandes áreas de pele, com ou sem coagulação a laser dos tecidos remanescentes, com menos hemorragia e com melhor visualização do campo cirúrgico. Outra possibilidade, é a cirurgia por vaporização com laser CO<sub>2</sub>. Trata-se de uma técnica radical, com destruição de toda a área afetada, mas mais direcionada, sendo por isso menos invasiva. A cicatrização é habitualmente por segunda intenção. As complicações descritas e a taxa de recorrência são habitualmente baixas (55), pelo que, a cirurgia por laser CO<sub>2</sub> pode ser uma boa alternativa à cirurgia convencional.



## 4.2. TRATAMENTOS DEPILATÓRIOS

Tendo em consideração que a HS se desenvolve a partir da oclusão folicular, vários métodos de depilação a laser e a Luz Pulsada Intensa (IPL (Intense Pulsed Light)) têm sido utilizados no tratamento da HS com resultados encorajadores (56).

### **Laser Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet (Nd:YAG)**

Este tipo de depilação a laser é o que apresenta maior alcance, utilizando um comprimento de onda de 1064 nm. Existem 3 ensaios clínicos publicados onde se avaliou a eficácia deste tratamento em doentes com Hurley II-III. O primeiro estudo foi publicado em 2009 por Tierney e a sua equipa, onde estudaram 22 doentes com lesões bilaterais em diferentes partes do corpo. Os 22 doentes foram submetidos a tratamento com laser Nd: YAG, mensalmente durante 3 meses num dos lados afetados, servindo o lado contralateral de controlo. Ambos os lados foram tratados topicamente com peróxido de benzoílo a 10% e clindamicina a 1%. Um mês após o terceiro tratamento, observaram uma melhoria estatisticamente significativa ( $p < 0,02$ ) de 65,3% nas zonas tratadas com laser, enquanto que nas zonas controlo, a melhoria não foi significativa ( $p > 0,5$ ), verificando-se uma modesta melhoria de 7,5%. (57). A mesma equipa publicou em 2010 outro estudo com os mesmos doentes que, após um período de *washout* de 2 semanas, foram submetidos a mais 4 sessões mensais de laser Nd:YAG e a um período de seguimento adicional de 2 meses . No final dos 6 meses observaram uma melhoria de 72,7% nas zonas tratadas com laser e de 22,9% nas zonas controlo, sendo, no entanto, ambas estatisticamente significativas ( $p < 0,01$ ) (58). No estudo de Xu et al, publicado em 2011, observou-se uma melhoria de 31,6% ( $p < 0,005$ ), com apenas 2 sessões mensais de laser Nd:YAG (59).

Nestes dois últimos estudos, avaliaram-se também as alterações histológicas com o intuito de apreciar os mecanismos de ação envolvido, sugerindo-se que além da destruição da unidade

folicular, a terapia com laser Nd:YAG exerce também uma ação na diminuição do processo inflamatório (58) (59).

Apesar dos resultados, são necessários mais estudos para sustentar a utilização desta terapia como um tratamento standard da HS (24).

### **4.3. OUTRAS TERAPIAS**

Baseando-se nos mesmo princípios da terapia com laser Nd:YAG, outros tratamentos de depilação com laser (Alexandrite e Díodo) e IPL foram descritos no tratamento da HS (56). No entanto, até à data, a sua utilidade carece de evidência, podendo apenas ser consideradas terapias experimentais (24).

Também está descrita a utilização da terapia fotodinâmica no tratamento da HS. Contudo, os resultados são ambíguos, sendo necessários mais estudos para avaliar a sua potencial utilidade (24).

A criocirurgia foi também estudada no âmbito do tratamento, mas com resultados pouco aceitáveis, associando-se a maior dor e risco de infeção, tendo também um período de cicatrização elevado (5).

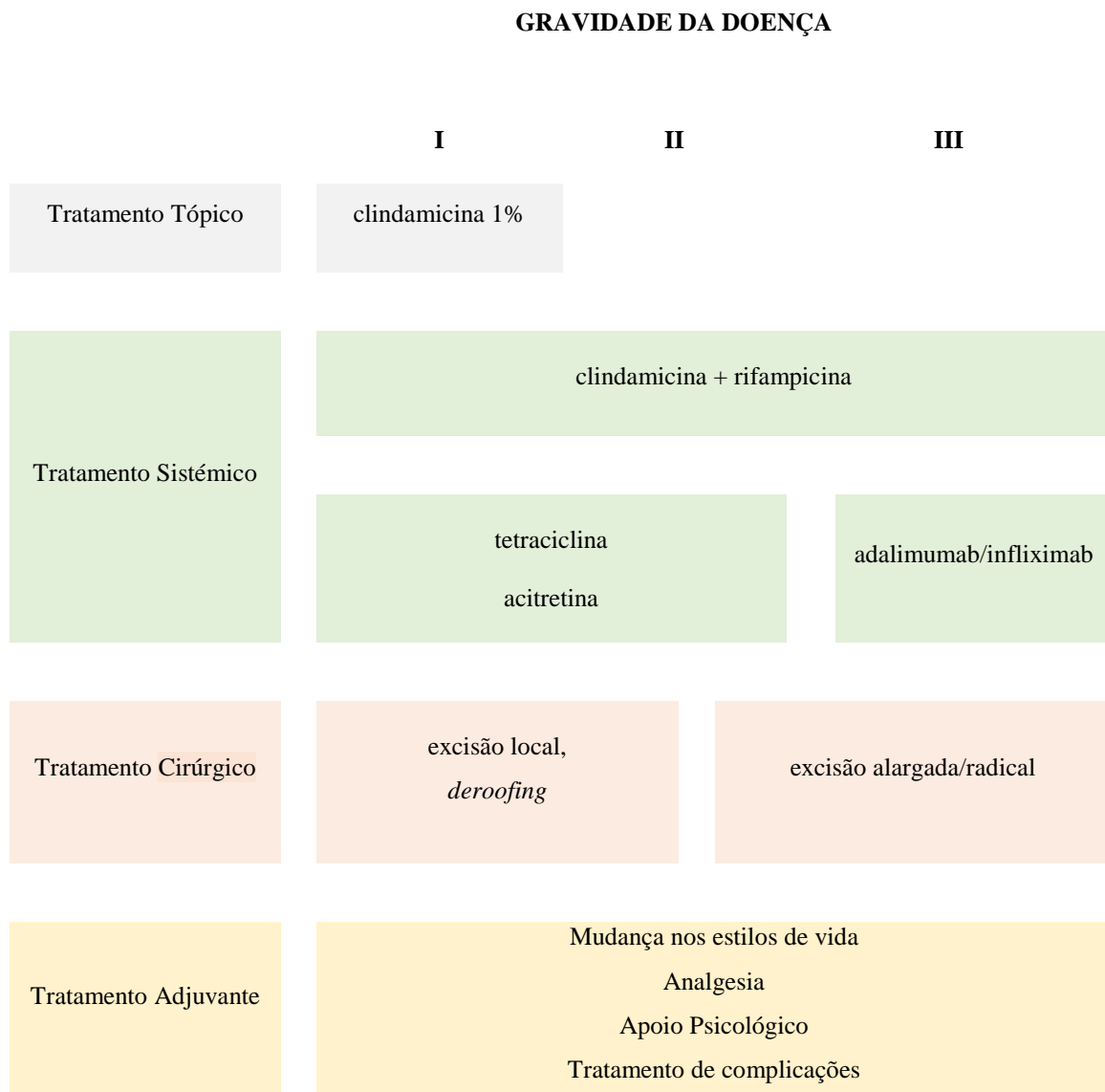
O tratamento com radioterapia foi também equacionado em casos mais graves, sendo que os riscos associados dificilmente justificam esta modalidade de tratamento (60).

## **5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

As abordagens terapêuticas podem variar, condicionadas não só pela experiência clínica, mas também pelas especificidades de cada caso. Atualmente, não existe um algoritmo uniformemente aceite, mas recomenda-se que o tratamento se realize com base na gravidade da doença, geralmente definida de acordo com a escala de Hurley (24) (60) (61) (10). O objetivo

é diminuir a extensão e a progressão da doença, permitindo reduzir o seu estágio de gravidade (60).

Não existe nenhum tratamento claramente efetivo para cada estágio da doença, pelo que este algoritmo que se segue (figura 3), consiste numa tentativa de hierarquização das modalidades de primeira linha disponíveis, de acordo com a gravidade da doença. As terapêuticas são escalonadas de acordo com a relação risco/benefício, sendo mais conservadoras nas formas mais ligeiras. Por outro lado, nos estádios mais avançados, embora se possam usar as abordagens terapêuticas disponíveis para os estádios iniciais, considera-se que há maior benefício em iniciar um tratamento mais agressivo mais precocemente. Além disso, a escassa resposta terapêutica, obriga muitas vezes à implementação de tratamentos combinados (5).



**Figura 3** – Algoritmo de Tratamento da HS (adaptado de Zouboulis et al; 2015)

### Estádio I

É neste estágio que se encontra a grande maioria dos doentes (75%), representando a forma mais ligeira da HS. Este estágio apresenta um caráter recorrente, pelo que é importante avaliar a frequência das agudizações, a fim de instituir tratamento de manutenção caso sejam muito frequentes. Para tratamento de lesões agudas, recomenda-se a instituição de antibioterapia tópica ou sistémica o mais precocemente possível, preferencialmente aquando dos primeiros

sintomas. Se as agudizações são frequentes, pode ser benéfico prolongar a antibioterapia, quer tópica, quer sistémica. Pode ainda implementar-se um de tratamento de manutenção com resorcinol tópico, gluconato de zinco ou retinóides (10) (24) (60) (61). Embora tradicionalmente a abordagem nestes doentes seja realizada com tratamento médico, alguns deles podem beneficiar com tratamento cirúrgico, nomeadamente com excisões mais conservadoras ou *deroofing*, através das técnicas cirúrgicas convencionais, ou por cirurgia a laser com CO<sub>2</sub> (24).

## **Estádio II**

Neste estágio, a presença de trajetos fistulosos e cicatrizes torna o tratamento médico menos eficaz, devendo por isso, ser combinado com uma abordagem cirúrgica. O tratamento médico é útil para controlo da inflamação aguda, sendo também utilizado na modalidade de tratamento neoadjuvante antes da cirurgia. A abordagem médica de primeira linha baseia-se essencialmente na antibioterapia sistémica, podendo também ser utilizados retinóides e gluconato de zinco como tratamento de manutenção. A cirurgia é importante neste estágio, podendo também utilizar-se as técnicas convencionais ou a cirurgia com laser para realizar o *deroofing* ou a excisão da lesão. Relativamente à excisão, pode ser mais conservadora ou alargada, devendo para isso ponderar-se entre a morbilidade inerente e o risco de recorrência (24) (60).

## **Estádio III**

Embora apenas uma pequena minoria pertença a este estágio, este é sem dúvida o mais desafiante, requerendo a implementação de medidas terapêuticas mais agressivas. Embora a antibioterapia possa ajudar a controlar a doença nos períodos de agudização, a resposta neste estágio é escassa, sendo necessárias outras medidas terapêuticas. Atualmente, está indicado o

tratamento sistêmico com o anti-TNF- $\alpha$  adalimumab, podendo em alternativa ser também utilizado o infliximab. A cirurgia é mandatória, sendo importante uma excisão alargada ou até mesmo radical para prevenir recorrências (24) (60).

### **Tratamento Adjuvante**

É essencial que o tratamento seja o mais individualizado possível, devendo para isso realizar-se uma avaliação global cuidadosa, no sentido de identificar possíveis fatores de risco e comorbilidades associadas.

O tratamento da obesidade e a cessação tabágica são extremamente importantes e fazem parte da abordagem inicial, devendo em caso de necessidade, referenciar-se para as especialidades adequadas (10).

Outro aspeto fundamental, são as comorbilidades associadas, que podem inclusivamente estar relacionadas com a própria terapêutica. Na evidência de uma desregulação hiperandrogénica nas mulheres, está indicado o tratamento antiandrogénico (acetato de ciproterona e estradiol) (10) (24). No entanto, deve ter-se em consideração o aumento de risco trombótico e o aumento ponderal que pode advir, com conseqüentes repercussões a nível metabólico. Também os retinóides e os corticoides são conhecidos pelo impacto negativo a nível metabólico. Por outro lado, sabe-se também que a HS, por si só, pode associar-se a obesidade e a SM. Neste sentido, existem alguns autores que defendem o tratamento com metformina, por apresentar uma ação antiandrogénica e melhorar o perfil metabólico, apresentando um bom perfil de segurança. Os biológicos são reservados para situações mais graves, não por questões metabólicas, mas por se associarem a um risco aumentado de infeções graves, síndrome *lupus-like* e neoplasias malignas (10) (62).

Na abordagem terapêutica, deve ainda considerar-se o tratamento da dor (10) (63). O material de penso adequado e a analgesia tópica podem aumentar o conforto e diminuir a dor. Quando

estas medidas não são suficientes, pode-se instituir analgesia sistémica, sendo o paracetamol e os Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs), fármacos de primeira linha (63).

Por fim, mas não menos importante é o apoio psicológico. Trata-se de uma doença crónica e dolorosa, com um impacto importante a nível físico, emocional e na qualidade de vida (21).

Assim sendo, as estratégias de apoio psicológico não devem ser esquecidas e devem ser geridas de acordo com as necessidades individuais (10).

#### IV. CONCLUSÕES

Apesar de ser uma doença frequente, é referida por muitos autores como uma doença órfã, cujo diagnóstico é muitas vezes ignorado. O atraso no diagnóstico e consequentemente na implementação do tratamento mais adequado contribui, por sua vez, para um pior prognóstico. Por outro lado, o tratamento é um verdadeiro desafio, não existindo até à data nenhum tratamento curativo. A cirurgia radical é potencialmente curativa, mas geralmente reserva-se para casos mais severos, pela morbilidade que acarreta. Por outro lado, deve-se ter em mente que existe sempre a possibilidade de surgirem novas lesões noutras locais anatómicos diferentes.

A realização deste trabalho permitiu-me observar que apesar dos tratamentos disponíveis serem muitos, a evidência é na realidade pouca. Desta forma, embora exista uma ampla variedade de tratamentos promissores, a evidência da sua utilidade é frequentemente escassa para que possam ser recomendados. Este é sem dúvida um problema major na abordagem terapêutica da HS e constituiu a principal limitação deste trabalho. Existem poucos ensaios clínicos e os que existem são geralmente pouco robustos.

À luz dos conhecimentos atuais, a abordagem terapêutica mais efetiva para a maioria dos doentes inclui a abordagem médica associada à cirúrgica, na perspetiva de reduzir a extensão e a progressão da doença, desde estádios mais precoces. O tratamento é gerido de acordo com a gravidade da doença, sendo o tratamento de primeira linha baseado na antibioterapia, quer tópica quer sistémica. Nas formas mais ligeiras, existe alguma evidência da utilidade do tratamento com resorcinol tópico e dos tratamentos sistémicos com acitretina, gluconato de zinco e dapsona. Contudo, a implementação destes tratamentos requiere que se equacione a relação entre o benefício e os riscos subjacentes, pelo fato de apresentarem uma eficácia limitada. Nas formas mais graves, o tratamento médico assenta na terapêutica biológica. Até à data, o anti-TNF- $\alpha$  adalimumab é o único fármaco que mostrou ser eficaz, pelo que é o único



que se encontra aprovado para o tratamento da HS. Embora existam outros tratamentos biológicos disponíveis, devem ser alternativas de segunda linha e o seu uso considerado off-label. O tratamento cirúrgico, que tradicionalmente era considerado como uma abordagem de fim de linha, reservado para casos mais graves, pode e deve ser ponderado em formas mais ligeiras na perspectiva de limitar a extensão e a progressão da doença. As modalidades cirúrgicas podem ser mais ou menos conservadoras, havendo evidência de que as abordagens mais alargadas e radicais e o encerramento por segunda intenção se associam a melhores resultados, com menor risco de recorrência.

Preconiza-se também uma abordagem multidisciplinar, com mudanças apropriadas nos estilos de vida, com o intuito de diminuir possíveis fatores de risco associados, sendo os mais relevantes o tabagismo e a obesidade.

Da realização deste trabalho depreende-se que é recomendável a realização de ensaios clínicos robustos, que possam confirmar a utilidade de alguns tratamentos considerados, desde os tratamentos médicos até às modalidades cirúrgicas.

~

## Bibliografia

1. Revuz J. Hidradenitis Suppurativa. *Press Med.* 2010 Dec; 39(12): p. 1254-1264.
2. Kligman A. Hidradenitis Suppurativa Introduction. In Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 1-3.
3. Tilles G. Verneuil and Verneuil's Disease: An Historical Overview. In Jemec GB, Revuz J, Leyden J. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 4-9.
4. Jemec G, Kimbal A. Hidradenitis Suppurativa: Epidemiology and Scope of Problem. *J Am Acad of Dermatol.* 2015 Nov; 73(5): p. S4-7.
5. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen D. Hidradenitis Suppurativa: A Comprehensive Review. *Am Acad Dermatol.* 2009 Apr; 60(4): p. 539-561.
6. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016; 34: p. 7-16.
7. Martorell A, et al. An Update on Hidradenitis Suppurativa (I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106(9): p. 703-15.
8. Satorius K. *Hidradenitis Suppurativa - Clinical Studies with Focus on Evaluation Stockholm: Retroprint; 2010.*
9. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of Hidradenitis Suppurativa: An Update. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: p. S8-11.
10. Woodruff C, Charlie A, Leslie K. Hidradenitis Suppurativa: A Guide for the Practicing Physician. *Mayo Clin Proc.* 2015 Dec; 90(12): p. 1679-1693.
11. Ingram J. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016; 34: p. 23-28.
12. Kelly G, Prens E. Inflammatory Mechanisms in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016; 34: p. 51-58.
13. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: An Endocrine Skin Disorder. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016 Sep; 17(3): p. 335-341.
14. Nikolakis G, Join-Lambe O, Karagiannidis I, Guet-Revillet H, Zouboulis C, Nassif A. Bacteriology of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: A Review. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Nov; 73(5): p. S12-18.
15. Nassif A, Jemec G. Associated Diseases: Causality or Complications. In Jemec G, Revuz J, Leyden J. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 38-46.
16. Naldi L. Epidemiology. In Jemec G, Revuz J, Leyden J. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 58-61.

17. Poli F, Jemec G, Revuz J. Clinical Presentation. In Jemec G, Revuz J, Leyden J. Hidradenitis Suppurativa. Heidelberg: Springer; 2006. p. 12-23.
18. Van der Zeen HH, Jemec GB. New Insights Into the Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015 July; 73(5): p. S23-26.
19. Canoui-Poitrine F, Revuz J, Wolkeinstein P, Gabison G, Pouget F. Clinical Characteristics of a serie of 302 French Patients Suffering from Hidradenitis Suppurativa, with an Analysis of Factors Associated with Disease Severity. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: p. 51-57.
20. von der Werth J, Williams H. The Natural History of Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2000; 14(5): p. 389-392.
21. Gooderham M, Papp K. The Psychosocial Impact of Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(5): p. S19-23.
22. Kohorst J, Kimball AB, Davis M. Systemic Associations of Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov; 73: p. S27-35.
23. Seksik P, Contou J, Cosnes A, Cosnes J. Hidradenitis Suppurativa and Crohn's Disease. In Jemec G, Revuz J, Leyden J. Hidradenitis Suppurativa. Heidelberg: Springer; 2006. p. 53-55.
24. Zouboulis C. European S1 Guideline for Treatment of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *JEADV*. 2015: p. 619-644.
25. Denny G, Anadkat M. The Effect of Smoking and Age on the Response to First-line Therapy of Hidradenitis Suppurativa: An Institutional Retrospective Cohort Study. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Sept.
26. Alavi A, Kirsner R. Local Wound Care and Topical Management of Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: p. S55-61.
27. Danby FW. Diet in the Prevention of Hidradenitis Suppurativa (Acne Inversa). *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: p. S52-54.
28. Sartorius K, Boer J, Jemec G. Topical treatment. In Jemec G, Revuz J, Leyden J. Hidradenitis Suppurativa. Heidelberg: Springer; 2006. p. 150-159.
29. Nazary M, van der Zee H, Prens E, Folkers G, Boer J. Pathogenesis and Pharmacotherapy of Hidradenitis Suppurativa. *European Journal of Pharmacology*. 2011; 672: p. 1-8.
30. Rambhatla P, Lim W, Hamzavi I. A Systemic Review of Treatments of Hidradenitis Suppurativa. *Arch Dermatol*. 2012 Apr; 148(4).
31. Alhusayen R, Shear N. Scientific Evidence for the Use of Current Traditional Systemic Therapies in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov; 73: p. S42-46.
32. Boer J. Oral Retinoids for Hidradenitis Suppurativa. In Jemec G, Revuz J, Leyden J. Hidradenitis Suppurativa. Heidelberg: Springer; 2006. p. 128-135.

33. Menon S, Verdolini R. Alitretinoin in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa: An insight (P6570). In *Dermatol JAA*, editor. ; 2013 Apr. p. AB8 (Abstract).
34. Verdolini R, Simonacci F, Menon S, Pavlou P, Mannello B. Alitretinoin: A Useful Agent in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa, Especially in Women of Child-bearing Age. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015 Apr; 150(2): p. 155-162.
35. Drapier-Faure E, Faure M. Antiandrogens. In Jemec G, Revuz J, Leyden J. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 124-127.
36. Khandalavala B, Voutsalath M. Finasteride in Hidradenitis Suppurativa - A "Male" Therapy for Predominantly "Female" Disease. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9(6): p. 44-50.
37. Lee A, Fischer G. A Case Series of 20 women with Hidradenitis Suppurativa Treated with Spironolactone. *Australas J Dermatol*. 2015; 56(3).
38. van der Zee H, Gulliver W. Medical Treatments of Hidradenitis Suppurativa - More Options, Less Evidence. *Dermatol Clin*. 2016; 34: p. 91-96.
39. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Little Help Along the Way. *JEADV*. 2013; 27: p. 1101–1108.
40. Nybaek H, Jemec G. Immunosuppressive Therapy in Hidradenitis Suppurativa. In Jemec G, Revuz J, Leyden J. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 136-140.
41. Brocard A, Knol A, Khammari A, Brigitte D. Hidradenitis Suppurativa and Zinc: A New Therapeutic Approach. A Pilot Study. *Dermatology*. 2007; 214(4): p. 325-327.
42. Lee R, Eisen D. Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Biologic Medications. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: p. S82-8.
43. Jacob S, Kerdel F. Biologics for Hidradenitis Suppurativa (Verneuil's Disease in Era of Biologics). In Jemec G, Revuz J, Leyden J. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 145-149.
44. Gupta A, Studholme C. Adalimumab (Humira) for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Skin Therapy Lett*. 2016 Jul; 21(4): p. 1-4.
45. Amano M, Grant A, Kerdel F. A Prospective Open-label Clinical Trial of Adalimumab for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Int J Dermatol*. 2010 Aug; 49(8): p. 950-955.
46. Sotiriou E, et al. A Prospective Open-label Clinical Trial of Efficacy of the Every Week Administration of Adalimumab in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *J Drugs Dermatol*. 2012 May; 11(5): p. 15-20.
47. Miller I I, Lynggaard C, Lophaven , Zachariae C, Dufour DN D, Jeme G. A Double-blind Placebo-controlled Randomized Trial of Adalimumab in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011 Aug; 165(2): p. 391-398.

48. Kimball , et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016 Aug; 375(5): p. 422-434.
49. Kimball A, et al. Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Parallel Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2012 Dec; 157(12): p. 846-855.
50. Grant A, Gonzalez T, Montgomery M, Cardenas V, Kerdel F. Infliximab Therapy for Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Feb; 62(2): p. 205-217.
51. Danby FW, Hazen PG, Boer J. New and Traditional Surgical Approaches to Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: p. S62-65.
52. Lapins J, Emtestam L. Surgery. In Jemec G, Revuz J, Leyden J. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 161-171.
53. van der Zee H, Boer J. Deroofing: A Tissue-saving Surgical Technique for the Treatment of Mild to Moderate Hidradenitis Suppurativa Lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: p. 475-480.
54. Mehdizadeh a, et al. Recurrence of Hidradenitis Suppurativa after Surgical management: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: p. S70-77.
55. Hamzavi I, Griffith J, Riyaz F, Hessam S, Bechara F. Laser and Light-based Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov; 73(5): p. S78-81.
56. Saunte D, Lapins J. Lasers and Intensive Pulsed Light Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016; 34: p. 111-119.
57. Tierney E, Mahmoud B, Hexsel C, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa with a Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet Laser. *Dermatol Surg*. 2009 Aug; 35(8): p. 1188-1198.
58. Mahmoud BH B, Tierney E E, Hexsel C, Pui J, Ozog D, Hamzavi I. Prospective Controlled Clinical and Histopathologic Study of Hidradenitis Suppurativa Treated with the Long-pulsed Neodymium : Yttrium-aluminium-garnet Laser. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Apr; 62(4): p. 637-645.
59. Xu L, Wright D, Mahmoud B, Ozog D, Mehregan D, Hamzavi I. Histopathologic Study of Hidradenitis Suppurativa Following Long-Pulsed 1064-nm Nd:YAG Laser Treatment. *Arch Dermatol*. 2011 Jan; 147(1): p. 21-28.
60. Jemec G, Revuz J, Leyden J. Treatment. In Jemec G, Revuz J. *Hidradenitis Suppurativa*. Heidelberg: Springer; 2006. p. 183-186.
61. Zouboulis C, et al. S1-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis Suppurativa/Acne inversa\* (ICD-10 Ziffer: L73.2). *JDDG*. 2012: p. S1-31.
62. Lim V, Oon H. Management of Hidradenitis Suppurativa in Patients with Metabolic Comorbidities. *Ann Dermatol*. 2016; 28(2): p. 147-151.

63. Horváth B, Janse I, Sibbald G. Pain Management in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73(5): p. S47-51.