



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

JOÃO NUNO SAMPAIO DE SIMAS BERNARDO GONÇALO

Tratamento não-cirúrgico da Hidradenite Supurativa: revisão da literatura

Artigo de Revisão

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dr.ª ANA BRINCA

FEVEREIRO, 2020

TRATAMENTO NÃO-CIRÚRGICO DA HIDRADENITE SUPURATIVA: REVISÃO DA
LITERATURA

JOÃO NUNO SAMPAIO DE SIMAS BERNARDO GONÇALO¹

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

jn.zeltrin@gmail.com

The work was performed under the supervision of

- MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO

- ANA MARIA CARVALHO BRINCA

Clínica de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Universidade de
Coimbra, Portugal

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

mgoncalo@fmed.uc.pt

anabrinca@gmail.com

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| ABREVIATURAS..... | 4 |
| RESUMO..... | 5 |
| ABSTRAT..... | 6 |
| INTRODUÇÃO..... | 7 |
| MATERIAIS E MÉTODOS..... | 11 |
| TRATAMENTO..... | 12 |
| MEDIDAS GERAIS..... | 12 |
| TERAPIA TÓPICA..... | 13 |
| ANTIBIÓTICOS..... | 13 |
| CORTICOESTERÓIDES..... | 15 |
| BIOLÓGICOS..... | 16 |
| HORMONOTERAPIA..... | 19 |
| RETINÓIDES..... | 20 |
| TERAPIA ANTI-DIABÉTICA..... | 20 |
| IMUNOGLOBULINAS..... | 21 |
| CONCLUSÃO..... | 22 |
| AGRADECIMENTOS..... | 24 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 25 |

ABREVIATURAS

ADA- Adalimumab

DLQI- Índice Dermatológico de Qualidade de Vida

EMA- European Medical Agency

FDA- Food and Drug Administration

HiSCR- Resposta Clínica da Hidradenite Supurativa

HS- Hidradenite Supurativa

IFX- Infliximab

IL- Interleucina

MABp1- Bermekimab

TNF- Fator de Necrose Tumoral

RESUMO

A hidradenite supurativa é uma doença crónica, recidivante e inflamatória caracterizada por lesões nodulares, abscessos, fístulas, tratos sinusais e cicatrizes nas regiões intertriginosas (região axilar, inguinal, inframamária e perianal). É comum estas lesões serem acompanhadas de dor e causarem estigma e diminuição da qualidade de vida. Os mecanismos fisiopatológicos não são ainda totalmente conhecidos, mas pensa-se que se trata de uma conjugação e interação de fatores, desde inflamação do folículo piloso, infeção bacteriana, predisposição genética e resposta imune desajustada.

Apesar de ser uma doença que beneficia de um tratamento precoce, a sua heterogeneidade na apresentação clínica dificulta e atrasa o diagnóstico. Para além disso, é importante fazer um correto estadiamento no que toca à severidade, pois mediante essa classificação o tratamento muda drasticamente, uma vez que os mecanismos patogénicos e as lesões resultantes são diferentes.

Apesar do tratamento cirúrgico ser o único curativo, um bom tratamento médico, nomeadamente nas formas menos severas da doença, pode controlá-la.

Neste trabalho, pretendemos fazer uma revisão das publicações recentes sobre o tratamento não cirúrgico da hidradenite supurativa, com vista a sumariar as opções terapêuticas e otimizar a abordagem destes doentes.

Palavras-chaves: hidradenite supurativa, acne inversa, tratamento não cirúrgico, tratamento médico, tratamento tópico, tratamento sistémico, anti-inflamatórios, antibióticos, biológicos, gestão do doente.

ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa is a chronic, recurrent and inflammatory disease, presenting abscesses, nodules, fistulas, sinus tractus and scarring, affecting intertriginous areas (axillary, inguinal, infra-mammary and perianal regions). This condition is accompanied by pain, embarrassment and decreased quality of life. The mechanism is not totally understood, but it is thought that this is a combination and interaction of facts, namely hair follicle inflammation, bacterial infection, genetic predisposition and maladjusted immune response.

Even though this condition benefits from early treatment, its heterogeneity in clinical presentation makes it harder to and delays the diagnosis. Besides that, it is important to make a correct staging with regard to severity, because depending on the stage, the treatment changes drastically, since the pathogenic mechanisms and the resulting injuries are different.

Although the surgical treatment is the only way to achieve cure, a good medical treatment, specially on less severe forms of the disease, can control it.

In this work, we intend to perform a review of recently published articles of non-surgical treatment of hidradenitis suppurativa, in order to sum up the therapeutic options and optimize the approach of these patients.

Keywords: hidradenitis suppurativa, acne inversa, non- surgical treatment, medical treatment, topical treatment, systemic treatment, anti-inflammatory drugs, antibiotics, biologicals, clinical management

INTRODUÇÃO

A hidradenite supurativa (HS), também conhecida como acne inversa, é uma doença crónica e inflamatória da pele cuja fisiopatologia se centra na unidade folicular do pelo, resultando na sua obstrução e inflamação. A HS cursa com nódulos dolorosos, abscessos, tratos sinusais e cicatrizes fibróticas, principalmente nas áreas intertriginosas ricas em glândulas apócrinas.¹

Estima-se que a prevalência desta doença varie entre 0,05 a 0,1% na população global, tendo maior impacto nas mulheres (3:1).^{2,3} No entanto este valor poderá estar subestimado, dado que muitas vezes é uma doença subdiagnosticada.⁴

Embora a fisiopatologia da HS não seja totalmente conhecida pela comunidade científica, vários agentes com possível contribuição na patologia foram identificados: obstrução folicular, inflamação crónica, bactérias e os seus biofilmes e ainda anomalias no sistema imune.^{5,6}

A patogénese envolve uma componente genética, tendo estudos demonstrado que 30 a 40% dos doentes com HS possuem história familiar.⁷ Contudo, hoje em dia sabe-se que há fatores ambientais que atuam como fatores de risco (p.e. tabagismo e stress mecânico), quer para a origem, quer para o agravamento da doença.⁸ A literatura defende ainda que existe uma forte ligação entre a HS e algumas comorbidades, como a obesidade e a síndrome metabólica, que provocam um constante estado pró-inflamatório, atuando como moduladores da doença.⁹⁻¹¹

A nível molecular, sabe-se que as citocinas inflamatórias TNF- α e IL-17 desempenham um papel fulcral na patogénese da HS. Os níveis de TNF- α na pele afetada, bem como os valores séricos da IL-17, correlacionam-se com a gravidade da doença. O papel das hormonas sexuais continua por esclarecer.¹²

A nível microbiológico sabe-se que os doentes com HS têm um microbioma da pele peculiar. Os biofilmes parecem ter papel preponderante na fisiopatologia da doença, mas diferentes espécies têm sido encontradas. Há ainda falta de consenso na comunidade científica sobre quais as espécies mais comuns nas lesões da HS.¹²

Apesar de ser uma doença que beneficia de um diagnóstico e tratamento precoce, o facto de muitas vezes ser uma doença que é vista por médicos “não-dermatologistas” numa

primeira fase, faz com que os doentes com HS sejam tardiamente diagnosticados (em média, 7 anos).⁴

Ainda assim, a apresentação clínica é bastante singular, o que aliado a uma boa história clínica pode levar-nos a um diagnóstico fidedigno.⁴ A HS apresenta-se sob a forma de lesões dolorosas, inflamatórias e profundas das áreas ricas em glândulas apócrinas, como as regiões axilar, inguinal e anogenital, períneo e sulco inframamário, esta última sobretudo nas mulheres.¹³

Para proceder ao correto diagnóstico da HS, este deve ser feito de acordo com a (Tabela 1):

Tabela 1 - Critérios de Diagnóstico da HS segundo a European S1 Guideline for the Treatment of HS¹⁴

| <u>Critérios de Diagnóstico Primários</u> | <u>Critérios de Diagnóstico Secundários</u> |
|---|--|
| <u>História:</u> lesões supurativas e dolorosas recorrentes mais de 2 vezes/6 meses. | <u>História:</u> História Familiar de HS |
| <u>Lesões:</u> presença de nódulos (inflamados ou não), tractos sinusais (inflamados ou não), abscessos, cicatrizes (atróficas, em malha, vermelhas, hipertróficas ou lineares). | <u>Microbiologia:</u> zaraçatoa negativa ou presença de microbioma normal da pele, pode ser indicativa de HS. |
| <u>Localização:</u> envolvimento da axila, área génito-inguinal, períneo, área glútea e área inframamária na mulher. | |

Para além de um bom diagnóstico é fulcral classificar a gravidade da doença. A quantificação permanece clínica. Existem vários sistemas de avaliação e classificação da doença com base na sua severidade (Hurley Staging, HS-Physician's Global Assessment [PGA], Modified Sartorius score [MSS], Hidradenitis Suppurativa Severity Index [HSSI]).^{4, 15-18} No entanto, todos eles têm limitações.¹⁹ Atualmente, a mais utilizada globalmente, é o Sistema de Estadiamento de Hurley.¹²

Tabela 2 – Tabela com o Sistema de Estadiamento de Hurley

| <u>Estadio Hurley</u> | <u>Descrição</u> |
|-----------------------|---|
| I | - Presença de Abscessos; - Sem tratos sinusais; - Sem cicatrizes; |
| II | - Abscessos recorrentes com formação de tratos sinusais e cicatrizes separados por pele normal; |
| III | -Numerosos abscessos e tratos sinusais ocupando uma área difusa sem pele normal; |

Adaptado de Goldberg, S. R. et al.¹²



Figura 1 – Manifestações clínicas em doentes com HS axilar, em diferentes estadios. Tratos sinusais e abscessos inflamados separados por pele normal no estadio de Hurley II (foto da esquerda), numerosos abscessos, cicatrizes e tratos sinusais interconectados espalhados difusamente em toda a região axilar no estadio de Hurley III (foto da direita).

Todavia seja muitas vezes desvalorizada pela comunidade médica, o impacto psicossocial das lesões é muito relevante, sendo este o principal motivo para que a doença seja vista pelo doente como um obstáculo no seu dia-a-dia.²⁰

Os doentes com HS têm muitas vezes associado dor, ansiedade e depressão, o que diminui drasticamente a sua qualidade de vida, levando a um decréscimo nas competências laborais e sociais.¹² O uso de substâncias por parte destes doentes (álcool, opióides e canabinóides) é o dobro quando comparados com pessoas sem HS.²¹ Possuem também um maior risco de suicídios, quando comparados com doentes com psoríase.²²

Apesar de ser a única forma de erradicar a doença, o tratamento cirúrgico destina-se sobretudo aos doentes com estadios mais avançados e graves da doença. Doentes com formas leves a moderadas da doença, ou com formas severas não operáveis ou que simplesmente recusem a cirurgia, devem ser submetidos a abordagens terapêuticas não-cirúrgicas.²³

Dado ser uma doença tão estigmatizante e de difícil controlo, com necessidade de intervenção de uma equipa multidisciplinar, o objetivo deste trabalho é sistematizar as diferentes opções de tratamento não-cirúrgico, para uma melhor abordagem a estes doentes.⁴

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste artigo, efetuámos uma pesquisa nas bases de dados na *PubMed* e na *Web of Knowledge* e no site www.clinicaltrials.gov entre maio de 2019 e fevereiro de 2020, recorrendo às seguintes palavras-chave: “hidradenitis suppurativa”, “non-cirurgical treatment”, “acne inversa”, “guidelines”, “clinical management”.

Selecionámos artigos de revisão, investigação e *case report* escritos na língua inglesa, maioritariamente dos últimos 5 anos. Posteriormente, incluímos alguns artigos obtidos a partir da sugestão dos próprios motores de busca.

TRATAMENTO

O tratamento da HS permanece extremamente desafiante, pois embora existam guidelines aprovadas, muita da literatura permanece dividida, uma vez que a patogénese não se encontra totalmente compreendida.^{14,24} No que toca à decisão da terapêutica a instituir, esta deverá ter em conta a severidade e extensão da doença, bem como o impacto que a doença e o tratamento têm no doente.

Ambos os tratamentos médicos, tópicos e sistémicos, demonstraram eficácia na melhoria dos sintomas, mas remissões completas são raras e as recidivas são bastante comuns. Apenas o tratamento cirúrgico permite a cura da doença.²³ Normalmente a abordagem consiste em 3 grupos: terapia adjuvante, tratamento médico e tratamento cirúrgico.²⁵

Não existem quaisquer evidências de que complicações severas da HS, como carcinoma espinhocelular e amiloidose, podem ser prevenidas com terapia médica.^{4,14}

Apesar de várias opções estarem disponíveis para o tratamento da HS, são maioritariamente usadas “*off-label*”, pois os Randomized Controlled Trials (RCTs) são escassos. É ainda importante realçar, que na maioria dos doentes, ambas as abordagens (médicas e cirúrgicas) são necessárias para um adequado tratamento da HS.^{14,26,27}

- **Medidas Gerais**

O tabagismo, a obesidade e o síndrome metabólico são fatores de risco importantes no que toca à HS, uma vez que promovem um estado “pró-inflamatório” no doente, podendo mesmo ter um impacto negativo no curso da doença, bem como na sua severidade.⁴

Por isso mesmo, melhorias no estilo de vida, com uma dieta associada à perda de peso e cessação tabágica têm sido propostos para otimizar a eficácia do tratamento médico, limitar a severidade e progressão da doença e promover longos períodos de remissão da HS.²⁸

O tabagismo é, não só uma comorbilidade, bem como um fator de agravamento da HS. Os não-fumadores respondem melhor a todos os tipos de tratamento, sendo essa diferença mais notória naqueles que são submetidos à cirurgia.²⁹

Quanto à obesidade, foi demonstrado o seu impacto negativo em vários estudos realizados, uma vez que o ganho de peso se associa muitas vezes ao aumento da resistência à insulina, favorecendo o aparecimento de novas lesões, nomeadamente a nível abdominal e

nas pregas submamárias. Foi ainda demonstrado, que a cirurgia bariátrica em doentes obesos, provoca uma melhoria nos doentes com tratamento refratário da HS de longa data e ainda longos períodos de remissão.^{28, 30}

- **Terapia Tópica**

Existe pouca informação sobre esta terapia, mas um ensaio prospetivo em 627 doentes com estadio Hurley I e com doença axilar localizada, testou a eficácia de lavagem 3 vezes ao dia com sabão antibacteriano, compressas quentes durante 10 minutos e uma pomada de ácido fusídico a 2%. Após 2 semanas de tratamento, 361 doentes demonstraram cura completa. Após a 4ª semana, mais 114 doentes reportaram o mesmo.³¹

Apesar dos antissépticos serem muitas vezes prescritos, não há evidência que suporte a sua utilização, à exceção da redução do odor.³²

- **Antibioterapia**

As lesões causadas pela HS são frequentemente colonizadas por bactérias, e para além disso, os antibióticos possuem propriedades anti-inflamatórias, o que faz com que os antibióticos tenham uma dupla ação no tratamento desta doença. A presença de bactérias ao início do tratamento não afeta o resultado do mesmo.¹² Antibiótico em monoterapia é muitas vezes utilizado como tratamento de primeira linha.²⁷ A par dos biológicos, são os únicos fármacos com elevado nível de evidência científica.³²

Clindamicina

A clindamicina a 1% é o único antibiótico utilizado como agente tópico. O seu efeito é mais significativo em lesões superficiais (foliculites, pápulas, pústulas) do que em lesões profundas (nódulos e abscessos), sendo um fármaco a utilizar em 1ª linha em doentes com doença localizada e com um estadio Hurley I ou II.¹⁴

Clindamicina + Rifampicina

Em doentes com estadio Hurley I ou II mais generalizada, está preconizado a utilização de antibioterapia sistémica, nomeadamente com a associação da clindamicina com rifampicina 300mg 2i.d, durante 10 semanas, sendo este o tratamento muitas vezes escolhido.³³ Vários estudos^{14, 23, 25, 33-36} corroboram esta opção terapêutica, sendo que num deles, quase 70%

dos doentes apresentaram melhorias após as 10 semanas de tratamento.³⁶ Apesar de bem tolerada, foram reportados efeitos adversos no trato digestivo em 13% a 43% dos doentes.²³

Rifampicina + Moxifloxacina + Metronidazol

Outra opção descrita combina a rifampicina 10mg/kg com moxifloxacina 400mg e metronidazol 500mg 3id.^{23, 25, 33} Tem um sucesso terapêutico semelhante à combinação clindamicina com rifampicina, principalmente em doentes com estadios menos graves, no entanto tem mais efeitos adversos como sintomas gastrointestinais, candidíase vaginal e tendinite.^{25, 33, 34}

Ertapenem

Trata-se de um antibiótico de largo espectro que também demonstrou a eficácia no tratamento da HS. Foi realizado um estudo com 36 doentes, em que foi administrado ertapenem 1g ev durante, em média, 59 dias.³⁷

Apesar de 35 dos doentes terem demonstrado melhorias, vários doentes demonstraram complicações graves como diarreia, trombose venosa profunda e vaginite. Para além disso, vários doentes tiveram recaídas após 6 semanas do fim da terapêutica.^{25, 37} Este é utilizado quando se procura uma rápida melhoria pré-cirúrgica ou em doentes refratários ou com contraindicação para outros tratamentos.^{37, 38}

Tetraciclina

A tetraciclina (500 mg 2i.d) pode ser utilizada como alternativa à clindamicina tópica em doentes Hurley I/II com várias lesões e/ou frequentemente exacerbadas. No entanto, não demonstrou diferenças quando comparada com a clindamicina tópica.³⁶

Dapsona

Apesar de uma fase inicial bastante prometedora, em 2011, saiu um estudo retrospectivo, em doentes tratados com dapsona 100mg id durante 1 a 48 meses, que demonstrou que apenas 38% obtiveram resposta parcial ao fim de 2 anos de tratamento, e 46% sofreram complicações digestivas.³⁹ É um antibiótico que tem vindo a ser estudado como alternativa, muito embora ainda seja pouco claro se os benefícios vêm das suas propriedades antibióticas ou do seu efeito imunomodulador.²⁵

Apesar do objetivo deste grupo farmacológico (antibióticos) seja exponenciar as propriedades anti-inflamatórias e antibióticas, deve-se sempre ter em atenção as possíveis resistências aos antibióticos. Consequentemente, antibioterapia combinada de largo espectro é considerada a melhor opção com vista a evitar este problema.^{23, 38}

- **Corticosteróides**

- Prednisona

Tem sido utilizado como opção de tratamento na HS resistente. Num estudo com 13 doentes, foi adicionado 10mg de prednisona ao tratamento prévio com adalimumab. Como resultado, 5 doentes demonstraram remissão completa, e outros 3 melhorias significativas depois de 4 a 12 semanas de tratamento. Além disso, 5 desses doentes só passaram a responder ao adalimumab após a introdução da prednisona. No total, 11 dos 13 doentes apresentaram resposta clínica a baixas doses de prednisona como terapia adjuvante.^{40, 41}

É possível que exista um efeito sinérgico quando uma baixa dose de prednisona é combinada com outras terapêuticas, em particular, biológicos, possivelmente pela supressão de anticorpos neutralizantes, o que pode indicar uma boa associação em casos mais refratários.^{40, 41}

A utilização de doses mais elevadas de prednisona ainda não foi devidamente investigada.³⁸ Esta classe de fármacos possui diversos efeitos secundários se toma crónica, pelo que deve ser reservada para casos refratários ou como medida de resgate.⁴²

- Corticosteróides intralesionais

Apesar de muito utilizada na prática clínica, por ser de rápida atuação e de reduzir rapidamente a dor e sinais inflamatórios⁴³, um trabalho recente da Universidade da Carolina do Norte demonstrou que o uso de corticosteroides intralesionais em doentes com HS com lesões isoladas e localizadas parece não ter eficácia demonstrada, sendo inclusive refutada por um estudo randomizado, duplamente cego.⁴⁴

Este estudo dividiu todas as lesões de entre os 32 doentes em 3 grupos de tratamento durante 14 dias: 0,1 ml de triamcinolona 10mg/dL, 0,1 ml de triamcinolona 40 mg/dL e 0,1 ml de uma solução salina (grupo placebo). De realçar que neste estudo, os resultados foram obtidos exclusivamente através de um questionário feito a cada um dos 32 doentes após 14 dias de tratamento, tendo os doentes classificado o nível de dor (0 a 10), o número de dias

necessário até à sua lesão regredir (1, 2, 3, 5, 7, 10 e 14) e classificar o tratamento quanto à eficácia (0 a 4).^{44, 45}.

Nos 3 grupos, as lesões levaram, em média, 10 dias a resolver, com diminuição de dor associada (dor 2,5 em 10). Os doentes foram questionados acerca da eficácia do tratamento, e nos 3 grupos a resposta foi semelhante: ligeiramente eficaz (2,5 em 4). Sendo assim, não houve qualquer diferença estatística ou clínica significativa no número de dias até à resolução das lesões nos doentes que foram tratados com triamcinolona, comparativamente ao grupo placebo, que foi tratado com uma solução salina.⁴⁵

- **Biológicos**

De acordo com a evidência científica atual, a terapêutica com agentes biológicos, nomeadamente anticorpos monoclonais contra o fator- α de necrose tumoral (TNF- α) são eficazes no tratamento da doença moderada a severa, bem como na melhoria da qualidade de vida dos doentes.⁴ Dois destes fármacos, infliximab e adalimumab, demonstraram eficácia no tratamento de doentes com doença moderada a severa (Hurley II-III), sendo o segundo o único com autorização por parte da EMA (European Medicine Agency) e da FDA (Food and Drug Administration), para o tratamento da HS.^{4, 38} A par dos antibióticos, são os únicos fármacos com elevado nível de evidência científica.³²

O estudo aprofundado da fisiopatologia da HS tem levado a comunidade científica à conclusão que é possível que múltiplas vias imunológicas estejam intimamente ligadas à patogénese e progressão da doença, sendo assim, o tratamento desta doença pode ter como alvo mais do que uma via. Face a isto, existe uma aposta cada vez maior no estudo do papel terapêutico dos agentes biológicos nesta doença, sendo que neste momento estão a decorrer inúmeros estudos e testes clínicos de novos agentes biológicos que têm como alvo múltiplas citocinas.³⁸ O elevado custo continua a ser um entrave para a sua prescrição generalizada.²³

Existe também alguma controvérsia no que toca à segurança na utilização concomitante de múltiplos agentes biológicos, sendo que a combinação de etanercept com anakinra induz mais efeitos adversos. A combinação de agentes biológicos com outros agentes imunossupressores parece ser uma opção de futuro, como por exemplo a associação de adalimumab com micofenolato mofetil ou com metotrexato, que parece ter mais efeito do que a monoterapia com adalimumab.³⁸

Adalimumab

O ADA é o único biológico aprovado para o tratamento da HS moderada a severa, sendo bem tolerado e aumentando também a qualidade de vida dos doentes.^{46, 47} Estudos iniciais e outros testes clínicos de maiores dimensões, demonstraram uma redução no Sartorius Score após 6 semanas. Melhorias nos outcomes secundários, incluindo Qualidade de Vida e diminuição da dor, também ocorreram nestes doentes.⁴⁸

Mais recentemente, 2 estudos multicêntricos de fase 3, duplamente cegos e placebo controlados (PIONEER I e PIONEER II) demonstraram significativas melhorias nos doentes que foram tratados com ADA (160mg na semana 0, 80mg na semana 2 e 40mg semanalmente a partir da semana 4), tendo 50% dos doentes atingido o HiSCR (Resposta Clínica da Hidradenite Supurativa) ao final de 12 semanas de tratamento.⁴⁹ Os resultados de uma extensão de ambos os testes clínicos em *open-label* por pelo menos 96 semanas, sugerem que estes doentes, que não atingem o HiSCR às 12 semanas, também beneficiam o uso de ADA a longo prazo. Os efeitos adversos dos doentes tratados com ADA não são significativamente diferentes, dos tratados com placebo.^{25, 49}

Desde 2015 que se encontra aprovado pela EMA para o tratamento de doentes com HS.²³ Mais recentemente, desde Outubro de 2018 que se encontra também aprovado pela FDA para o tratamento da HS em doentes com mais de 12 anos.³⁸

É o tratamento de primeira linha na HS moderada a severa em doentes refratários à terapia convencional, seguido pelo infliximab e anakinra como segunda e terceira linhas tratamento, respetivamente.³²

Infliximab

Um estudo de fase II, randomizado, *crossover* e duplamente cego, em doentes com doença moderada a severa, demonstrou que após 8 semanas de tratamento com o IFX (5mg/kg ev), 60% dos doentes teve uma diminuição até 50% na severidade da HS, quando comparado com o placebo. Foi também observado melhoria clínica e analítica através de outros parâmetros como o Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) e proteína C reativa. No entanto, nenhum estudo de fase III foi para já realizado.^{38, 46}

Etanercept e Golimumab

Nenhum destes dois anticorpos monoclonais anti-TNF- α demonstrou grande eficácia clínica.^{32, 50, 51}

Anakinra

É um anticorpo monoclonal anti recetor IL-1 que já foi testado em doentes com HS moderada a severa, num estudo de fase II, concluindo-se que após 8 semanas de tratamento (100mg sc id durante 12 semanas), houve uma redução do Sartorius score. O HiSCR também melhorou em 78% comparando com 30% do grupo placebo. No entanto, após as 24 semanas de tratamento, não havia diferenças entre os doentes com anakinra e o grupo placebo.⁴⁶

É considerada a 3ª linha de tratamento no que toca a biológicos, pois apesar de ter o mesmo nível de evidência do IFX, os estudos possuem menos doentes e resultados mais díspares.³²

MABp1 (Bermekimab)

É um anticorpo monoclonal anti IL-1 α , usado em doentes que são refratários ou têm contraindicação para o uso de ADA. Num estudo prospetivo com 20 doentes com HS moderada a severa, 60% atingiu HiSCR às 12 semanas de tratamento, comparando com os 10% do grupo placebo. Às 24 semanas, a eficácia manteve-se no grupo MABp1, ao contrário do que aconteceu no grupo placebo. No grupo MABp1, também demonstrou uma diminuição da profundidade das lesões e neovascularização.⁵²

Secukinumab

É um anticorpo monoclonal anti-IL-17A. Existem casos clínicos descritos que demonstram a sua eficácia deste fármaco, nomeadamente na redução do abcesso e de nódulos inflamatórios, bem como na melhoria da dor.⁵³ Houve também um caso de uma doente que teve uma recuperação quase completa, após 8 semanas de tratamento com secukinumab (300mg por semana, durante 1 mês).⁵⁴ Neste momento encontra-se a decorrer um estudo multicêntrico de fase III, randomizado, duplamente cego e placebo controlado.^{38, 55}

Ixekizumab

É um anticorpo monoclonal anti-IL-17A. Existe 1 caso publicado, em que o doente foi tratado com ixekizumab (160mg na semana 0, 80 mg a cada duas semanas durante 12 semanas e depois 80 mg a cada 4 semanas). Após 4 semanas de utilização deste fármaco, houve uma diminuição do Sartorius Score e DLQI. Após 20 semanas, a eficácia foi mantida e não houve efeitos adversos.⁵⁶

Ustekinumab e Guselkumab

O primeiro é um anticorpo anti IL-12/IL-23, mas que estudos sugerem benefício limitado. O segundo é um anticorpo anti IL-23 e existe neste momento um estudo de fase II a decorrer. Ambos remetem-nos para o tratamento de HS moderada a severa.³⁸

• Hormonoterapia

É sabido que existe uma associação forte entre a HS e o sexo feminino, mas também com síndrome do ovário poliquístico (hiperprodução de androgénios), hirsutismo, diminuição dos sintomas pós-menopausa e presença de recetores de androgénios nas glândulas apócrinas.²³

No entanto, a evidência sobre o uso de fármacos anti-androgénicos é limitada devido às pequenas dimensões da amostra e viés de seleção.⁵⁷

O único estudo controlado e randomizado realizado não demonstrou diferenças clínicas significativas entre o grupo que usou uma combinação de etiniloestradiol com noregesterol e o grupo que foi tratado com acetato de ciproterona, tendo ambas as terapêuticas levado a uma diminuição da testosterona plasmática e na severidade da HS.⁵⁸ No entanto, a informação mais atual disponível refuta a eficácia destes fármacos no tratamento da HS.³⁸

Quanto à finasterida, demonstrou ser eficaz em alguns casos selecionados, levando a uma remissão completa ou parcial em doentes moderados a severos. No entanto, foram reportadas remissões após o cessamento da terapia.⁵⁹

Em suma, apesar da hormonoterapia ser pouco eficaz no tratamento da HS, a finasterida pode ser utilizada como terapia adjuvante em mulheres férteis cujos sintomas pioram aquando da menstruação. Nos homens não deve ser utilizada, pelo risco de ginecomastia e disfunção sexual.³⁸

- **Retinóides**

São utilizados há muito tempo na HS, embora a sua eficácia não seja consensual. Estudos recentes demonstram que este tratamento pode beneficiar doentes jovens, magros, com doença ligeira a moderada e com acne associado.⁶⁰

A acitretina está indicada como alternativa na doença em fase precoce (Hurley I ou II). No entanto, segundo estudos mais recentes, poderá também ser utilizada em estadios crónicos com recorrência de abscessos, tratos sinusais e/ou cicatrizes.⁶¹

O uso da isotretinoína não é recomendado pelas guidelines europeias do tratamento da HS, mas pode ser útil no tratamento de doentes com lesões inflamatórias, migratórias e furunculóides. No entanto, parece não ser eficaz no tratamento de tratos sinusais.⁶⁰

Têm associados diversos efeitos adversos, xerose, alopecia, cefaleias, depressão, e dislipidémia. Têm também efeitos teratogénicos.²³

- **Terapia anti-diabética**

O uso da metformina consiste em inibir a proliferação de citocinas pró-inflamatórias, mas também atua como anti-androgénico. Estudos têm demonstrado redução significativa no Sartorius Score, bem como uma ótima tolerância. Análogos e agonistas do glucagon-like peptide-1 também têm sido considerados para o tratamento da HS, embora careçam de mais estudos.⁶²

O glutamato de zinco tem um papel decisivo na regulação do sistema imune inato e adquirido. Um pequeno estudo piloto demonstrou a sua eficácia em doentes no estadio Hurley I e II, mas com recorrência quando se diminuía a dose administrada.⁴² A combinação gluconato de zinco oral com triclosan tópico foi testada num estudo retrospectivo. Após 3 meses de tratamento, houve redução do Sartorius Score e do DLQI.⁶³

Em suma, podem ser uma opção de segunda linha em doentes com HS ligeira a moderada, com excesso de peso e acne associada, e apesar da sua eficácia não ser muito evidente, são fármacos com boa tolerância.²³

- **Imunoglobulinas**

O uso de imunoglobulinas intramusculares tem como objetivo tirar partido das suas propriedades imunomodulatórias em doentes com doenças autoimunes. Já foram utilizadas em alguns doentes com HS, tendo tido resultados prometedores (melhorias superiores a 50%).⁶⁴ É uma terapia com boa tolerância mas muito cara. Nenhum estudo prospetivo foi ainda realizado para corroborar esta hipótese terapêutica.^{23, 64}

CONCLUSÃO

O tratamento da HS confere um desafio para toda a comunidade médica devido à sua dualidade: manifestações da pele e comorbilidades, inflamação e fibrose, tratamento médico e tratamento cirúrgico. Dentro do tratamento médico também existe uma dualidade entre o tratamento antibacteriano e anti-inflamatório. Sendo assim, para doença ligeira a moderada, a primeira linha consiste em tratamento antibacteriano (clindamicina tópica se localizada, rifampicina+clindamicina se generalizada), enquanto para doença moderada a grave, refratária ou inoperável, a primeira linha consiste em tratamento anti-inflamatório, nomeadamente inibidores TNF- α (ADA e IFX).

No que toca ao tratamento com antibióticos, o principal problema consiste na resistência aos antibióticos. No que toca ao tratamento com biológicos, apesar de serem muito mais efetivos, possuem diversos efeitos adversos, estando assim reservados para doentes com HS doença moderada a grave, refratária ou inoperável.

Se a doença progredir para estadios mais avançados, mesmo face ao tratamento médico, deve ser ponderada a terapêutica cirúrgica, não só para o alívio sintomático, mas também com finalidade curativa.

Ao tratamento de base deve ser ainda associado uma boa terapia adjuvante como gestão da dor, tratamento das feridas/cicatrizes, higienização da pele, tratamento das comorbilidades e nunca esquecer a otimização do peso corporal e a evicção tabágica bem como o acompanhamento psicológico, pois são doentes com risco significativo.

Em suma, os anticorpos monoclonais parecem ser a classe mais eficaz no tratamento médico desta doença, bem como a melhor forma de percebermos os mecanismos específicos por detrás da HS. Examinando esses mecanismos terapêuticos, o tratamento com anticorpos monoclonais parece ter identificado uma possível dicotomia nos processos inflamatórios entre a doença ligeira a moderada e a doença moderada a severa.⁶⁵

Enquanto na doença ligeira a moderada, o TNF- α e outros mecanismos de imunidade inata parecem estar mais ligados ao tratamento, na doença moderada a severa, os tratamentos mais eficazes, são os que inibem a IL-1. Permanece incerto o papel da inibição da IL-17, se mais parecido ao do TNF- α ou da IL-1.⁶⁵

Apesar do tratamento da HS permanecer difícil, uma melhor compreensão sobre a imunofisiopatologia da doença irá certamente conduzir a um conjunto de terapias mais

eficazes. Existem, neste momento, mais de 80 ensaios clínicos a decorrer, nas mais diversas fases (não recrutando, recrutando, inscrevendo-se por convite ou ativo não recrutando)⁶⁶, o que trará certamente um conjunto de ferramentas terapêuticas devidamente suportadas por evidência científica, e que permitirá uma melhor abordagem a estes doentes. De realçar que as guidelines da British Association of Dermatologists⁶⁷ da North American Clinical Management for HS⁵⁷ foram recentemente atualizadas.

Quanto ao futuro, é necessária uma maior pesquisa, do ponto de vista imunofisiopatológico, com vista a identificar novos alvos terapêuticos. Esta será porventura uma nova estratégia a implementar, pois a descoberta de novas moléculas, proteínas ou até mesmo variações genéticas, permitirá uma terapêutica muito mais dirigida, personalizada, efetiva e eficaz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Prof.^a Margarida Gonçalo e à Dr.^a Ana Brinca pela sua disponibilidade, profissionalismo e competência;

Aos meus pais e à minha irmã, por me fazerem dar sempre mais do que o possível, por me apoiarem em todos os sonhos e projetos, por nunca me deixarem desistir e por me terem tornado no que sou hoje;

Ao avô Manuel, companheiro de estrada, por ter sido motivação, força e por mesmo lá de cima, continuar presente;

À avó Belmira, por todas as suas orações;

À minha Tuna, por me mostrar que com ousadia e ambição, tudo é possível;

À minha família e amigos, pelas conversas e desabafos, pela companhia e amizade;

A todos os que me acompanharam nesta caminhada,

Obrigado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Margesson, L. J.; Danby, F. W., Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2014**, *28* (7), 1013-27.
2. Revuz, J. E.; Canoui-Poitrine, F.; Wolkenstein, P.; Viallette, C.; Gabison, G.; Pouget, F.; Poli, F.; Faye, O.; Roujeau, J. C.; Bonnelye, G.; Grob, J. J.; Bastuji-Garin, S., Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* **2008**, *59* (4), 596-601.
3. Micheletti, R. G., Hidradenitis suppurativa: current views on epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg* **2014**, *33* (3 Suppl), S48-50.
4. Scuderi, N.; Monfrecola, A.; Dessy, L. A.; Fabbrocini, G.; Megna, M.; Monfrecola, G., Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Review. *Skin Appendage Disord* **2017**, *3* (2), 95-110.
5. Prens, E.; Deckers, I., Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol* **2015**, *73* (5 Suppl 1), S8-11.
6. Kelly, G.; Sweeney, C. M.; Tobin, A. M.; Kirby, B., Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol* **2014**, *53* (10), 1186-96.
7. Fitzsimmons, J. S.; Guilbert, P. R., A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet* **1985**, *22* (5), 367-73.
8. Schrader, A. M.; Deckers, I. E.; van der Zee, H. H.; Boer, J.; Prens, E. P., Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* **2014**, *71* (3), 460-7.
9. Gold, D. A.; Reeder, V. J.; Mahan, M. G.; Hamzavi, I. H., The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* **2014**, *70* (4), 699-703.
10. Shalom, G.; Freud, T.; Harman-Boehm, I.; Polishchuk, I.; Cohen, A. D., Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol* **2015**, *173* (2), 464-70.
11. Bettoli, V.; Naldi, L.; Cazzaniga, S.; Zauli, S.; Atzori, L.; Borghi, A.; Capezzer, R.; Caproni, M.; Cardinali, C.; De Vita, V.; Donini, M.; Fabbrocini, G.; Gimma, A.; Pasquinucci, S.; Patrizi, A.; Pinna, A. L.; Raone, B.; Ricci, M.; Virgili, A.; Balestri, R., Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. *Br J Dermatol* **2016**, *174* (1), 195-7.
12. Goldberg, S. R.; Strober, B. E.; Payette, M. J., Part I. Hidradenitis Suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* **2019**.
13. Kurzen, H.; Kurokawa, I.; Jemec, G. B.; Emtestam, L.; Sellheyer, K.; Giamarellos-Bourboulis, E. J.; Nagy, I.; Bechara, F. G.; Sartorius, K.; Lapins, J.; Krahl, D.; Altmeyer, P.; Revuz, J.; Zouboulis, C. C., What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* **2008**, *17* (5), 455-6; discussion 457-72.
14. Zouboulis, C. C.; Desai, N.; Emtestam, L.; Hunger, R. E.; Ioannides, D.; Juhasz, I.; Lapins, J.; Matusiak, L.; Prens, E. P.; Revuz, J.; Schneider-Burrus, S.; Szepietowski, J. C.; van der Zee, H. H.; Jemec, G. B., European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2015**, *29* (4), 619-44.
15. Revuz, J., Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2009**, *23* (9), 985-98.
16. Kimball, A. B.; Kerdel, F.; Adams, D.; Mrowietz, U.; Gelfand, J. M.; Gniadecki, R.; Prens, E. P.; Schlessinger, J.; Zouboulis, C. C.; van der Zee, H. H.; Rosenfeld, M.; Mulani, P.; Gu, Y.; Paulson, S.; Okun, M.; Jemec, G. B., Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* **2012**, *157* (12), 846-55.
17. Sartorius, K.; Killasli, H.; Heilborn, J.; Jemec, G. B.; Lapins, J.; Emtestam, L., Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol* **2010**, *162* (6), 1261-8.
18. Amano, M.; Grant, A.; Kerdel, F. A., A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* **2010**, *49* (8), 950-5.

19. Jemec, G. B., Biomarkers in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* **2013**, *168* (6), 1151-3.
20. Esmann, S.; Jemec, G. B., Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol* **2011**, *91* (3), 328-32.
21. Garg, A.; Papagermanos, V.; Midura, M.; Strunk, A.; Merson, J., Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol* **2018**, *79* (3), 495-500.e1.
22. Thorlacius, L.; Cohen, A. D.; Gislason, G. H.; Jemec, G. B. E.; Egeberg, A., Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* **2018**, *138* (1), 52-57.
23. Robert, E.; Bodin, F.; Paul, C.; Konstantinou, M. P.; Gall, Y.; Grolleau, J. L.; Laloze, J.; Chaput, B., Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Ann Chir Plast Esthet* **2017**, *62* (4), 274-294.
24. Gulliver, W.; Zouboulis, C. C.; Prens, E.; Jemec, G. B.; Tzellos, T., Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* **2016**, *17* (3), 343-351.
25. Andersen, R. K.; Jemec, G. B., Treatments for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol* **2017**, *35* (2), 218-224.
26. Megna, M.; Bettoli, V.; Chimenti, S.; Chiricozzi, A.; Naldi, L.; Virgili, A.; Girolomoni, G.; Monfrecola, G., Hidradenitis suppurativa: guidelines of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST) for the use of anti-TNF-alpha agents. *G Ital Dermatol Venereol* **2015**, *150* (6), 731-9.
27. Ingram, J. R.; Woo, P. N.; Chua, S. L.; Ormerod, A. D.; Desai, N.; Kai, A. C.; Hood, K.; Burton, T.; Kerdel, F.; Garner, S. E.; Piguat, V., Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, (10), Cd010081.
28. Kromann, C. B.; Deckers, I. E.; Esmann, S.; Boer, J.; Prens, E. P.; Jemec, G. B., Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* **2014**, *171* (4), 819-24.
29. Gill, J. F.; Yu, S. S.; Neuhaus, I. M., Tobacco smoking and dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol* **2013**, *68* (1), 167-72.
30. Thomas, C. L.; Gordon, K. D.; Mortimer, P. S., Rapid resolution of hidradenitis suppurativa after bariatric surgical intervention. *Clin Exp Dermatol* **2014**, *39* (3), 315-7; quiz 317-8.
31. Shirah, B. H.; Shirah, H. A., Effective modified conservative tissue preserving protocol to treat stage I axillary hidradenitis suppurativa: a prospective cohort study of 627 patients with five years follow-up. *J Dermatolog Treat* **2017**, *28* (5), 458-463.
32. Zouboulis, C. C.; Bechara, F. G.; Dickinson-Blok, J. L.; Gulliver, W.; Horvath, B.; Hughes, R.; Kimball, A. B.; Kirby, B.; Martorell, A.; Podda, M.; Prens, E. P.; Ring, H. C.; Tzellos, T.; van der Zee, H. H.; van Straalen, K. R.; Vossen, A.; Jemec, G. B. E., Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2019**, *33* (1), 19-31.
33. Scheinfeld, N., Why rifampin (rifampicin) is a key component in the antibiotic treatment of hidradenitis suppurativa: a review of rifampin's effects on bacteria, bacterial biofilms, and the human immune system. *Dermatol Online J* **2016**, *22* (6).
34. Bettoli, V.; Join-Lambert, O.; Nassif, A., Antibiotic Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* **2016**, *34* (1), 81-9.
35. Fischer, A. H.; Haskin, A.; Okoye, G. A., Patterns of antimicrobial resistance in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* **2017**, *76* (2), 309-313.e2.
36. Jemec, G. B.; Wendelboe, P., Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* **1998**, *39* (6), 971-4.
37. Braunberger, T. L.; Nartker, N. T.; Nicholson, C. L.; Nahhas, A. F.; Parks-Miller, A.; Hanna, Z.; Jayaprakash, R.; Ramesh, M. S.; Rambhatla, P. V.; Hamzavi, I. H., Ertapenem - a potent treatment for clinical and quality of life improvement in patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* **2018**, *57* (9), 1088-1093.
38. Goldberg, S. R.; Strober, B. E.; Payette, M. J., Part 2. Current and emerging treatments for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* **2019**.

39. Yazdanyar, S.; Boer, J.; Ingvarsson, G.; Szepietowski, J. C.; Jemec, G. B., Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology* **2011**, *222* (4), 342-6.
40. Wong, D.; Walsh, S.; Alhusayen, R., Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* **2016**, *75* (5), 1059-1062.
41. Shanmugam, V. K.; Zaman, N. M.; McNish, S.; Hant, F. N., Review of Current Immunologic Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Int J Rheumatol* **2017**, *2017*, 8018192.
42. van Straalen, K. R.; Schneider-Burrus, S.; Prens, E. P., Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* **2018**.
43. Riis, P. T.; Boer, J.; Prens, E. P.; Saunte, D. M.; Deckers, I. E.; Emtestam, L.; Sartorius, K.; Jemec, G. B., Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol* **2016**, *75* (6), 1151-1155.
44. Fajgenbaum, K.; Crouse, L.; Dong, L.; Zeng, D.; Sayed, C., Intralesional Triamcinolone May Not Be Beneficial for Treating Acute Hidradenitis Suppurativa Lesions: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Dermatol Surg* **2019**.
45. A Randomized Controlled Trial Evaluating the efficacy of Intralesional Triamcinolone in Hidradenitis Suppurativa. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02781818>.
46. Maarouf, M.; Clark, A. K.; Lee, D. E.; Shi, V. Y., Targeted treatments for hidradenitis suppurativa: a review of the current literature and ongoing clinical trials. *J Dermatolog Treat* **2018**, *29* (5), 441-449.
47. Shuja, F.; Chan, C. S.; Rosen, T., Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: an evidence-based review. *Dermatol Clin* **2010**, *28* (3), 511-21, 523-4; quiz 522-3.
48. van Rappard, D. C.; Mekkes, J. R.; Tzellos, T., Randomized Controlled Trials for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* **2016**, *34* (1), 69-80.
49. Kimball, A. B.; Okun, M. M.; Williams, D. A.; Gottlieb, A. B.; Papp, K. A.; Zouboulis, C. C.; Armstrong, A. W.; Kerdel, F.; Gold, M. H.; Forman, S. B.; Korman, N. J.; Giamarellos-Bourboulis, E. J.; Crowley, J. J.; Lynde, C.; Reguiai, Z.; Prens, E. P.; Alwawi, E.; Mostafa, N. M.; Pinsky, B.; Sundaram, M.; Gu, Y.; Carlson, D. M.; Jemec, G. B., Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* **2016**, *375* (5), 422-34.
50. Lee, R. A.; Dommasch, E.; Treat, J.; Sciacca-Kirby, J.; Chachkin, S.; Williams, J.; Shin, D. B.; Leyden, J. J.; Vittorio, C.; Gelfand, J. M., A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* **2009**, *60* (4), 565-73.
51. van der Zee, H. H.; Prens, E. P., Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: a case report. *Dermatology* **2013**, *226* (2), 97-100.
52. Kanni, T.; Argyropoulou, M.; Spyridopoulos, T.; Pistiki, A.; Stecher, M.; Dinarello, C. A.; Simard, J.; Giamarellos-Bourboulis, E. J., MABp1 Targeting IL-1alpha for Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa Not Eligible for Adalimumab: A Randomized Study. *J Invest Dermatol* **2018**, *138* (4), 795-801.
53. Thorlacius, L.; Theut Riis, P.; Jemec, G. B. E., Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. *Br J Dermatol* **2018**, *179* (1), 182-185.
54. Schuch, A.; Fischer, T.; Boehner, A.; Biedermann, T.; Volz, T., Successful Treatment of Severe Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa with the Interleukin-17A Antibody Secukinumab. *Acta Derm Venereol* **2018**, *98* (1), 151-152.
55. Study of Efficacy and Safety of Two Secukinumab Dose Regimens in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS) (SUNRISE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713632>.
56. Odorici, G.; Pellacani, G.; Conti, A., Ixekizumab in hidradenitis suppurativa: a case report in a psoriatic patient. *G Ital Dermatol Venereol* **2019**.
57. Alikhan, A.; Sayed, C.; Alavi, A.; Alhusayen, R.; Brassard, A.; Burkhart, C.; Crowell, K.; Eisen, D. B.; Gottlieb, A. B.; Hamzavi, I.; Hazen, P. G.; Jaleel, T.; Kimball, A. B.; Kirby, J.; Lowes, M. A.; Micheletti, R.; Miller, A.; Naik, H. B.; Orgill, D.; Poulin, Y., North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I:

- Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol* **2019**, *81* (1), 76-90.
58. Mortimer, P. S.; Dawber, R. P.; Gales, M. A.; Moore, R. A., A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* **1986**, *115* (3), 263-8.
59. Khandalavala, B. N.; Do, M. V., Finasteride in Hidradenitis Suppurativa: A "Male" Therapy for a Predominantly "Female" Disease. *J Clin Aesthet Dermatol* **2016**, *9* (6), 44-50.
60. Huang, C. M.; Kirchhof, M. G., A New Perspective on Isotretinoin Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Chart Review of Patient Outcomes. *Dermatology* **2017**, *233* (2-3), 120-125.
61. Matusiak, L.; Bieniek, A.; Szepietowski, J. C., Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol* **2014**, *171* (1), 170-4.
62. Bubna, A. K., Metformin - For the dermatologist. *Indian J Pharmacol* **2016**, *48* (1), 4-10.
63. Hessam, S.; Sand, M.; Meier, N. M.; Gambichler, T.; Scholl, L.; Bechara, F. G., Combination of oral zinc gluconate and topical triclosan: An anti-inflammatory treatment modality for initial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci* **2016**, *84* (2), 197-202.
64. Goo, B.; Chung, H. J.; Chung, W. G.; Chung, K. Y., Intramuscular immunoglobulin for recalcitrant suppurative diseases of the skin: a retrospective review of 63 cases. *Br J Dermatol* **2007**, *157* (3), 563-8.
65. Frew, J. W.; Hawkes, J. E.; Krueger, J. G., Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. *Ther Adv Chronic Dis* **2019**, *10*, 2040622319830646.
66. Medicine, U. S. N. L. o., Hidradenitis Suppurativa. 2020.
67. Ingram, J. R.; Collier, F.; Brown, D.; Burton, T.; Burton, J.; Chin, M. F.; Desai, N.; Goodacre, T. E. E.; Piguet, V.; Pink, A. E.; Exton, L. S.; Mohd Mustapa, M. F., British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol* **2019**, *180* (5), 1009-1017.