U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Inibidores da Interleucina-17 no Tratamento da Hidradenite Supurativa

Gonçalo Pinto Salgueiro

M

2024

INIBIDORES DA INTERLEUCINA-17 NO TRATAMENTO DA HIDRADENITE SUPURATIVA

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Junho de 2024

Estudante

Gonçalo Patrício Pinto Salgueiro

Mestrado Integrado em Medicina – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Correio eletrónico: up201807618@up.pt

Orientador

Professor Doutor Tiago da Costa Ferreira Torres

Assistente Graduado de Dermatovenerologia da Unidade Local de Saúde de Santo António

Professor Auxiliar Convidado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Centro Hospitalar Universitário do Porto

Coorientador

Dr. Miguel Filipe de Oliveira Nogueira

Interno de Formação Específica de Dermatovenerologia da Unidade Local de Saúde de Santo António

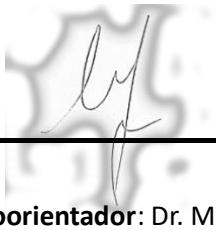
Porto, 2 de junho de 2024



Assinatura do Estudante: Gonçalo Pinto Salgueiro



Assinatura do Orientador: Professor Doutor Tiago Torres



Assinatura do Coorientador: Dr. Miguel O. Nogueira

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Tiago Torres, por prontamente ter aceite orientar a redação da minha dissertação de mestrado, pela sugestão do tema, que me permitiu estudar uma das minhas áreas de interesse. Ao meu coorientador, Dr. Miguel Oliveira Nogueira pela sua partilha de conhecimentos e toda a disponibilidade.

À minha família que me apoiou incondicionalmente ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos por todo o apoio e companheirismo que tornaram esta jornada memorável.

Resumo

Introdução

A Hidradenite supurativa (HS) é uma dermatose inflamatória crónica recorrente, que afeta glândulas apócrinas em regiões intertriginosas, como axilas, prega inframamária, regiões perianal e perineal, e se manifesta, primariamente, na forma de nódulos inflamatórios, abcessos e fístulas. A etiologia não é totalmente compreendida e aparenta ser multifatorial – fatores genéticos, imunológicos, endocrinológicos e da microbiota cutânea. Todavia, a desregulação imunológica aparenta ter um papel-chave na patogenia de HS. Adicionalmente, existem evidências do papel da via da interleucina (IL)-17 no processo inflamatório e patogénese da HS. Assim, os inibidores da IL-17 têm sido alvo de interesse como alternativa às atuais terapias imunobiológicas disponíveis para o tratamento de HS. Recentemente, o secukinumab foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos para o tratamento da HS moderada a grave em adultos. Estão a decorrer diversos ensaios clínicos para determinar a eficácia e segurança de outros fármacos da mesma classe no tratamento da HS.

Objetivos

Pretendeu-se rever a mais recente literatura sobre o conhecimento atual e avanços científico-tecnológicos na HS, o papel da via da IL-17 na fisiopatologia da doença e como a sua inibição pode ser uma alternativa no tratamento desta condição. Adicionalmente, pretendeu-se rever os mais recentes e importantes estudos clínicos sobre os diferentes inibidores da IL-17 no tratamento da HS.

Metodologia

Foi conduzida uma pesquisa da literatura médica na base de dados eletrónica Medline® (PubMed), utilizando os termos: “hidradenitis suppurativa”; “IL-17 inhibitors”; “secukinumab” “bimekizumab” “brodalumab” “izokibep” “sonelokimab” “CJM112”. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa de ensaios clínicos na plataforma ClinicalTrials.gov utilizando os termos supramencionados, isoladamente e em combinação. Consideraram-se artigos e estudos com data igual ou posterior a 2014, excluindo-se aqueles cujo texto integral não estava acessível e escritos em línguas diferentes de inglês ou português.

Conclusão

O conhecimento acerca da fisiopatologia desta doença está num período de rápido e notório crescimento, estando os estudos sobre o microbioma, o proteoma e transcriptoma a abrir novas áreas de investigação.

Os inibidores da IL-17 aparentam ser eficazes no tratamento de HS moderada a grave, com perfis de segurança sobreponíveis a quando utilizados em outras condições dermatológicas e a outros imunobiológicos utilizados no tratamento da HS. O secukinumab e o bimekizumab apresentam evidência mais estabelecida e segura da sua eficácia e segurança. Fármacos recentes e inovadores como o sonelokimab e o izokibep apresentam resultados promissores, encontrando-se agora em ensaios clínicos fase III.

Termos-chave: Hidradenitis suppurativa, Interleukin-17, IL-17 inhibitors, treatment, secukinumab, CJM-112, bimekizumab, brodalumab, sonelokimab, izokibep

Abstract

Introduction

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, recurrent inflammatory dermatosis that affects apocrine glands in intertriginous regions such as the armpits, inframammary fold, perianal and perineal areas. It primarily manifests as inflammatory nodules, abscesses, and fistulas. The etiology is not fully understood and appears to be multifactorial—genetic, immunological, endocrinological factors, and the skin microbiota. However, immunological dysregulation seems to play a key role in the pathogenesis of HS. Additionally, there is evidence of the role of the interleukin (IL)-17 pathway in the inflammatory process and pathogenesis of HS. Thus, IL-17 inhibitors have been targeted as an alternative to current immunobiological therapies available for the treatment of HS. Recently, secukinumab was approved by the European Medicines Agency for the treatment of moderate to severe HS in adults. Several clinical trials are ongoing to determine the efficacy and safety of other drugs of the same class in the treatment of HS.

Objectives

A review of the latest literature on current knowledge and scientific-technological advances in HS, the role of the IL-17 pathway in the disease's pathophysiology, and how its inhibition can be an alternative in the treatment of this condition. Additionally, the goal was to review the most recent and significant clinical studies on different IL-17 inhibitors in the treatment of HS.

Methodology

Research was conducted in the Medline® (PubMed) electronic database using the terms: “hidradenitis suppurativa”; “IL-17 inhibitors”; “secukinumab” “bimekizumab” “brodalumab” “izokibep” “sonelokimab” “CJM112”. Additionally, a search for clinical trials was performed on the ClinicalTrials.gov platform using the aforementioned terms, both individually and in combination. Articles and studies dated 2014 or later were considered, excluding those whose full text was not accessible and those written in languages other than English or Portuguese.

Conclusion

Knowledge about the pathophysiology of this disease is in a period of rapid and significant growth, with studies on the microbiome, proteome, and transcriptome opening new areas of research. IL-17 inhibitors appear to be effective in treating moderate to severe HS, with safety profiles comparable to their use in other dermatological conditions and to other

immunobiological drugs used in HS treatment. Secukinumab and bimekizumab have more established and reliable evidence of their efficacy and safety. Innovative and recent drugs like sonelokimab and izokibep show promising results and are currently in phase III clinical trials.

Keywords: Hidradenitis suppurativa, Interleukin-17, IL-17 inhibitors, treatment, secukinumab, CJM-112, bimekizumab, brodalumab, sonelokimab, izokibep

Lista de Abreviaturas

AMP	Péptido antimicrobiano
BIM	Bimekizumab
BRO	Brodalumab
CDLQI	*Children's Dermatology Quality of Life Index*
DAMPs	*Damage-associated molecular patterns*
DC	Células dendríticas
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
EMA	*European Medicines Agency*
FDA	*Food and Drug Administration*
GSC	Complexo γ-secretase
HiSCR	*Hidradenitis suppurativa clinical response*
HS	Hidradenite supurativa
HSPGA	*Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*
IFN	Interferão
IHS4	*International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*
IL	Interleucina
IL-17R	Recetor IL-17
ILC3	Células linfoides inatas do tipo 3
iNK	Células *natural killer* invariantes
IZO	Izokibep
mSS	*Score* modificado de Sartorius
NLRP3	Proteína recetora *nod-like* 3
PAMPs	*Pathogen-associated molecular patterns*
SEC	Secukinumab
SON	Sonelokimab
TGF	*Tumor growth factor*
TLR	Recetores *toll-like*
TNF	*Tumor necrosis factor*

Índice

Agradecimentos ..... **i**

Resumo ..... **ii**

Abstract ..... **iv**

Lista de Abreviaturas ..... **vi**

Lista de Tabelas ..... **viii**

1. Introdução **1**

2. Patogénese da HS **3**

2.1 Fatores Genéticos 3

2.2 Papel da autoimunidade e da desregulação imunológica na doença 3

2.3 Microbiota 5

3. Família IL-17 e o seu papel na HS **6**

3.1 IL-17 na HS 7

4. Inibidores IL-17 no tratamento da HS **8**

4.1 Secukinumab 8

4.2 Bimekizumab 9

4.3 Brodalumab 10

4.4 Izokibep 11

4.5 Sonelokimab 12

4.6 CJM112 13

Conclusão **14**

Apêndice **16**

Bibliografia **21**

Lista de Tabelas

Tabela I – Escala de Hurley.....16

Tabela II – *Score* modificado de Sartorious.....17

Tabela III – *Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment*.....18

Tabela IV – DQLI (*Dermatology Quality of Life Index*).....19

Tabela V – CDQLI (*Children's* DQLI).....20

1. Introdução

A hidradenite supurativa (HS), também conhecida na literatura como acne inversa, é uma doença inflamatória crónica recorrente do folículo piloso, que se manifesta normalmente após a puberdade, e se caracteriza pela formação de lesões inflamatórias profundas e dolorosas em regiões da pele ricas em glândulas apócrinas como axilas, nomeadamente nas axilas, região inguinal, região anogenital, pregas mamárias e região periumbilical.[1] As lesões características são primariamente nódulos inflamatórios que podem progredir para abcessos. Em fases mais avançadas da doença, pode dar-se a formação de túneis, fistulações, produção de secreções purulentas assim como o desenvolvimento de cicatrizes dérmicas.[2]

Epidemiologicamente, ainda que reconhecida como uma doença universalmente disseminada, a prevalência da HS não é clara.[3] As estimativas variam entre 0,00033% a 4,10% dependendo do tipo de estudo.[4] Ademais, segundo um estudo retrospectivo americano, a prevalência ajustada da HS é mais do dobro em mulheres, três vezes superiores em Afro-americanos e duas vezes mais em indivíduos birraciais.[3,5]

Como foi dito anteriormente, a HS afeta primariamente zonas de intertrigo e o seu diagnóstico estabelece-se com base em achados físicos. No entanto algumas lesões iniciais, como pápulas foliculares e pústulas, não são diagnósticas, ao contrário de nódulos, abcessos e cicatrizes. O diagnóstico de HS deve ser considerado em toda a pessoa, em idade pediátrica ou adulta, com pelo menos dois episódios num período de seis meses, ou persistência crónica no mesmo período, de lesões dolorosas e supurativas nas áreas típicas, anteriormente descritas.[6,7] Ademais, trata-se de um diagnóstico maioritariamente clínico, sendo ponderável a necessidade de meios complementares de diagnóstico como biópsias cutâneas, exames laboratoriais ou exames de imagem.[6,7]

Existem diversas formas de classificação da HS, tanto a nível de avaliação da gravidade, extensão e atividade da doença como a nível de determinação da atividade inflamatória e avaliação da resposta terapêutica. Estas classificações são utilizadas por diversos autores, mencionados ao longo desta dissertação, nos seus estudos e *trials* clínicos.

Destaca-se a escala de Hurley (tabela 1.), foi a primeira escala para avaliação da gravidade clínica da doença, proposta em 1989 pelo seu homónimo. Tem como desvantagem tratar-se de uma escala estática, assim, um doente com cicatrizes hipertróficas crónicas com inflamação em remissão podem manter a sua classificação na escala de Hurley por manterem as cicatrizes.

O *Score* modificado de Sartorius (mSS) (tabela 2) foi criado em 2009 após redefinição do seu próprio *score* de 2003.[8] Trata-se de uma ferramenta mais dinâmica comparativamente à escala de Hurley[8], que permite a comparação da evolução entre consultas. Um *score* mais alto indica doença mais grave.

O HSPGA (*Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*) (tabela 3), criado em 2012, classifica os doentes em 6 categorias de gravidade de acordo com 4 achados ao exame físico: número de abscessos, número de fístulas, número de nódulos inflamatórios e presença ou ausência de nódulos não-inflamatórios.[8] Assim, é mais prática e rápida do que as anteriores, no entanto é mais dependente da habilidade clínica.[8]

O IHS4 (*International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)* foi criado em 2017 pela *European Hidradenitis Suppurativa Foundation* (EHSF). É calculado através de uma fórmula, de fácil utilização, que calcula a gravidade da HS com base no número de nódulos, número de abscesso e número de fístulas. O IHS4 classifica a HS como leve (0-3), moderada (4-10) e grave (≥11), correlacionando-se bem com outras escalas como o Hurley, o mSS e o HSPGA (8). A sua fórmula é: IHS4 = Nódulos + 2(Abcessos) + 4(Fístulas).

Já a nível da determinação da atividade inflamatória e avaliação da resposta terapêutica, o HiSCR (*hidradenitis suppurativa clinical response*) é uma opção válida e amplamente utilizada na literatura. Foi criado em 2012, baseado nos mesmo critérios do HSPGA[8], no entanto não caracteriza a gravidade da doença num momento específico, mas sim a sua evolução num determinado espaço de tempo. O HiSCR classifica os doentes em 2 categorias: Respondedores ao tratamento – se existir uma redução de pelo menos 50% no número de abcessos e nódulos inflamatórios, sem aumento no número de abcessos e fistulações; Não respondedores ao tratamento – os restantes cenários.[8] Existem algumas variantes desta classificação em que se estipula o objetivo de 25% ou 75% de redução nas contagens de achados físicos. Na mesma linha de pensamento do HiSCR, foi criado em 2022 o IHS4-55, que aplica a mesma fórmula utilizada no IHS4, comparando o mesmo indivíduo em 2 momentos diferentes. Se este indivíduo atingir uma redução de pelo menos 55% no seu IHS4 será classificado como respondedor ao tratamento.

Por fim, é recomendada a avaliação da qualidade de vida de cada doente através de uma escala internacional validada como o DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*) (Tabela 4) em adultos e o CDLQI (*Children's* DQLI) (Tabela 5) em idade pediátrica.[9] Trata-se de um questionário de 10 perguntas que pretende avaliar o impacto da doença na qualidade de vida do doente na semana anterior ao seu preenchimento.

2. Patogénese da HS

A patogénese da HS continua incompletamente compreendida, no entanto, destacam-se 3 processos fundamentais na fisiopatologia do aparecimento de lesões - hiperqueratose e dilatação folicular, rotura folicular e consequente resposta inflamatória, e inflamação crónica com alterações arquitetónicas dos tecidos.[10] A HS é considerada uma condição com origem multifatorial, influenciada por fatores genéticos, hormonais, ambientais e por desregulação imunológica, tanto no estabelecimento como na manutenção da doença.[10]

2.1 Fatores Genéticos

É estimado que 30-40% dos doentes com HS tenham um familiar também afetado pela doença. Já há mais de 10 ano foram identificadas e descritas mutações em genes do complexo γ-secretase (GSC) - genes PSENEN, PSEN1 e NCSTN - em casos de HS familiar. O GSC é um complexo proteasico intramembranar, capaz de clivar mais de 90 proteínas transmembranares.[11] Pensa-se que as mutações no GSC estivessem envolvidas na perda de função da via de sinalização Notch que, por sua vez, resultaria em diferenciação folicular anormal, hiperqueratinização, oclusão do folículo piloso e formação de quistos.[11] No entanto, não se verifica expressão significativa de Notch1-4 em pele afetada por HS assim como outras dermatoses inflamatórias como psoríase, alopecia areata e dermatite atópica.[12] Pensa-se então em proteases relacionadas com o GSC como ADAM10 e ADAM17 como causa mais provável da relação entre mutações GSC e doença.[11] Devem ser considerados estudos funcionais do GSC, incluindo outros substratos para além do Nocht para mais conclusões.

Estudos mais recentes, concluíram que portadores de mais de 6 cópias do gene da β-defensina (hbD2) no cromossoma 8p.23.1 têm um risco superior de desenvolver a doença. No entanto, esta mutação também está associada a fenótipos menos agressivos a nível de purulência e de número de regiões afetadas.[13]

2.2 Papel da autoimunidade e da desregulação imunológica na doença

À data, os mecanismos imunológicos subjacentes à fisiopatologia da HS não são totalmente conhecidos.[14]

A coexistência da HS com outras doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistémico e doença de Crohn e síndromes autoinflamatórias como a síndrome SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte inflamatória) são sugestivos do papel da autoimunidade/ auto-inflamação na patogénese da HS.[11,15]

Pensa-se que hiperqueratinização e consequente transformação do folículo piloso em quistos epidermoides comprometa a homeostasia da glândula apócrina que resulta na estimulação da imunidade inata mediada por recetores *toll-like* (TLR) que suportam e cronificam a inflamação.[14] As características imunológicas da HS aparentam incluir, principalmente, a libertação de *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) ou *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), a ativação das vias dos linfócitos T *helper* (Th)1 (com a produção de *tumor necrosis factor* (TNF)-α) e Th17 (com a produção de interleucina (IL)-23 e IL-17), a ativação dos macrófagos mediada por TLR, resultando na libertação de TNF-α, e a ativação do inflamassoma, que aumenta a produção de IL-1β.[14,16,17] A sinalização anormal por parte dos TLR aos macrófagos e às células dendríticas (DC) induzem a secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias como TNF-α, interferão (IFN)-α, IL-1β, IL-6 and IL-8, que estimulam a ativação das DC. Por sua vez, as DC promovem a ativação do sistema imune adaptativo ao induzir a proliferação de células T com aumento das células Th1 e Th17 que contribuem para a libertação de mais citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-17; IL-23 e TNF-α.[14] Cria-se, assim, um ciclo de *feedback* positivo que cronifica a inflamação causada pela doença.

Existe, portanto, uma conjugação de fatores endógenos e exógenos que provocam a ativação do sistema imune inato e consequentemente um processo inflamatório crónico perifolicular. Este processo, por sua vez, resulta numa hiperqueratinização do epitélio folicular, principalmente do infundíbulo, levando a à oclusão folicular.[11,18] Com a progressão da doença, ocorre a dilatação e rutura do folículo piloso que resulta, novamente, numa intensa resposta inflamatória imune com recrutamento de neutrófilos, macrofagos, linfócitos B, células Th1 e Th17 para a pele, levando à formação de nódulos inflamatórios e abcessos.[10] Estas células produzem diversas citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-23p40, IL-17A e IL-36[10,19], que são fatores chave na inflamação aguda e crónica na HS. Para além disso, alguns estudos demonstraram que células T e as DC são responsáveis pela secreção de IL-23 e IL-12, que resulta numa resposta imune predominantemente mediada por Th17 e hiperplasia dos queratinócitos. Para além disso, a IL-23 aparenta induzir a produção de IL-17 por parte dos Th17, que vai posteriormente infiltrar a derme. Com a progressão da HS, são encontrados nas lesões níveis mais elevados de TNF, IL-1β, caspase-1 e IL-10 que posteriormente conduzem a um recrutamento de neutrófilos, mastócitos e monócitos que se diferenciam em macrófagos e DC.

Ao longo do processo de recuperação da inflamação ocorre a progressão de tecido cicatricial. Este tecido está associado a metalloproteinase-2, *tumor growth factor* (TGF)-β e ICAM-1, possivelmente com reforço de TGF-β e ICAM-1 devido a sinais específicos da microbiota.[20]

Como foi referido acima nesta secção, existe uma associação da HS a outras doenças auto-imunes. A proeminência de IL-1β, uma citocina com um papel crucial em processos autoinflamatórios, em lesões de várias formas de HS, assim como a existência de mutações genéticas em comum entre a HS e doenças autoimunes clássicas[21], são fatores que suportam esta visão.

2.3 Microbiota

O papel da microbiota e infeções bacterianas na patogénese da HS é controverso. A microbiota de pele afetada por HS é significativamente diferente da pele saudável. Uma grande variedade de agentes microbianos foram isolados em lesões causadas pela HS, nomeadamente: *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase negativos, *Corynebacterium spp.* e agentes anaeróbios como *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.* e *Fusobacterium spp*.[22,23] Por outro lado, existe uma diminuição de agentes comensais como *Cutibacterium* spp.[24] Os géneros *Porphyromonas spp.* e *Prevotella spp*. podem estar envolvidos na patogénese por diferentes mecanismos. Um deles é a estimulação da libertação de péptido antimicrobiano (AMP), que favorece a proliferação de queratinócitos e recrutamento de neutrófilos e de macrófagos.[24] Para além disso, *Prevotella spp*. podem estar envolvidos na estimulação de células Th17 e ativação de TLR-2 que, por sua vez, resultam na libertação de citocinas como IL-1 e IL-23.[24]

Foram encontradas, em pele com lesões de HS, desregulações das alarminas/AMP S100A7 e S100A9, assim como um aumento da expressão da catelicidina antimicrobiana LL-37, sugerindo uma disfunção da imunidade inata que leva a alterações nas interações entre o hospedeiro e a microbiota.[25,26]

É importante notar que os doentes com HS estão mais suscetíveis à colonização por agentes formadores de biofilmes. Um estudo relatou que doentes com biofilme e HS pré-clínica, têm níveis superiores de Células CD4+, sugerindo que o biofilme estimula a produção de células T o que apoia o papel da disbiose na HS pré-clínica.[27]

3. Família IL-17 e o seu papel na HS

A família da Il-17 é formada por 6 citocinas, IL-17A-F, sendo a IL-17A o membro prototípico da família.[28] Dos 6 membros, a IL-17A, C, E e F são as mais bem caracterizadas.

A IL-17A e a IL-17F são, frequentemente, co-expressas e secretadas por células Th17[29], Linfócitos T CD8[29], células T *natural killer* invariantes (iNK)[30], células T γδ[30], células linfoides inatas do tipo 3 (ILC3).[31] Já a IL-17C é expressa por células epiteliais e queratinócitos em resposta a outras citocinas e à ativação de TLRs.[32] Já a IL-17E é produzida por queratinócitos, células endoteliais, células T, macrófagos, células mieloides e ILC.[33] A IL-17B é produzida por neutrófilos, células B, neurónios, células estromais e células epiteliais, mas não por células T ativadas.[34] A IL-17B tem um papel mal definido, pensa-se que possa estar envolvida na patogénese de artrite inflamatória, fibrose pulmonar e alguns cancros.[33] Por sua vez, a IL-17D é pouco expresso por células inflamatórias ativadas e foi identificada em em tecido muscular esquelético, cerebral, adiposo, cardíaco e pulmonar.[33]

Em relação aos recetores da IL-17 (IL-17R), estes são formados por heterodímeros, um recetor da IL-17A (IL-17RA) junto com outro específico para cada subunidade (IL-17RB-E) e são ubiquamente expressos nas células epiteliais.[28] Homodímeros e heterodímeros das citocinas IL-17A e IL-17F ligam-se a recetores com formados pelas subunidades RA e RC[28], sendo a combinação RA e RD uma via alternativa para a ligação de homodímeros de IL-17ª.[35] A IL-17C é reconhecida por recetores formados pelas unidades RA e RE, enquanto que a IL-17E é reconhecida por recetores formados por RA e RB.[36] A IL-17B é reconhecida através de um recetor com uma subunidade RB por identificar. Já a IL-17D, não tem um recetor conhecido até ao momento.[28]

Os efeitos inflamatórios da IL-17 podem ser inibidos diretamente através de terapias que se liguem à IL-17A, à IL-17A e à IL-17F ou à sua subunidade recetora comum, o IL-17RA. Assim, ao direcionar o tratamento à IL-17A, ainda é possível que a IL-17F se ligue ao recetor IL-17RA/RC. Ao direcionar o tratamento tanto à IL-17A como à IL-17F é possível inibir completamente este recetor. Por outro lado, o bloqueio da IL-17RA inibe a sinalização induzida pela ligação da IL-17A, IL-17F, IL-17C e IL-17E, uma vez que todas estas citocinas requerem a subunidade IL-17RA.

Na pele saudável, a IL-17 desempenha um papel crucial na manutenção da função de barreira e na proteção contra bactérias e fungos extracelulares, promovendo a secreção de citocinas inflamatórias, quimiocinas, metaloproteinases da matriz e peptídeos antimicrobianos pelas células epiteliais.[28,37]

3.1 IL-17 na HS

Em 2010, um estudo observou um aumento de 30 vezes na expressão do gene que expressa a IL-17A em em pele afetada de doentes com HS comparativamente à pele normal.[38] Outro estudo, mostrou que a expressão de mRNA de IL-17 estava 149 vezes aumentada em pele lesionada por HS comparativamente à pele normal.[39] No mesmo estudo, foi também mostrado que existia um aumento de 50 vezes na expressão do gene da IL-17 em pele assintomática de doentes com diagnóstico de HS; estes resultados sugerem a função patogénica da IL-17 porque a resposta inflamatória foi identificada antes da formação de lesões ativas.[39]

A IL-17 induz a expressão e libertação de mediadores pró-inflamatórios como AMPs como S100A8, S100A9 e defensina-β-2 e várias quimiocinas como a quimiocina (C-X-C) ligando 1 (CXCL1), a IL-8 e a quimiocina (C-C) ligando 20. Estas quimiocinas mediam o recrutamento de neutrófilos, macrofagos e linfócitos, estimulando tanto a imunidade inata como a adaptativa e sustentam a inflamação de tecidos.

A quantidade de células Th17 - principal produtor de IL-17 - polifuncionais e outras células imunes está altamente enriquecida em pele com lesões de HS.[40] As células Th17 expressam também o recetor para a quimiocina CC ligando 20, o que permite que estas migrem para os locais de inflamação e amplifiquem a resposta imunitária.[41] Ademais, a IL-17 estimula, através de um mecanismo envolvendo o inflamassoma da proteína recetora *nod-like* 3 (NLRP3) e a produção de TGF-β, IL-1β, IL-6 e TNF-α nos macrófagos, que são cruciais para a diferenciação e proliferação das células Th17 e um consequente aumento na produção de IL-17.[38,42]

Foi demonstrado, que as células T CD8 são uma fonte de IL-17 na pele com lesões de HS, apesar de a um nível inferior do que as CD4.[40] Mostrou-se, também, que o tratamento com fármacos anti-TNF reduziu o número de células CD4 produtoras de IL-17 em pele com lesões de HS comparativamente a doentes com HS que nunca realizaram terapia anti-TNF. Isto pode demonstrar a relação sinérgica entre TNF e IL-17 na HS.[40] Dois estudos mostraram que os níveis de TNF e IL-17 estão elevados também no sangue de doentes com HS.[43,44] Ademais, de acordo com os mesmo autores, os níveis séricos de TNF não estão associados com a gravidade da doença, no entanto os níveis de IL-17 são maiores o quanto mais grave for a doença.[43,44] Para além disso, é de notar que até à data não foram encontradas evidências de células T-γδ ou células ILC em pele com lesões de HS, ao contrário do que acontece em outras dermatoses inflamatórias.[28]

Estas observações fornecem a fundamentação para o desenvolvimento de uma nova geração de agentes biológicos para a hidradenite supurativa, que visam a IL-17A ou o seu recetor.

4. Inibidores IL-17 no tratamento da HS

4.1 Secukinumab

O Secukinumab (SEC) é um anticorpo monoclonal que atua seletivamente na IL-17A, que tem sido estudado há mais de 15 anos. É o primeiro e único fármaco inibidor da IL-17 aprovado para o tratamento de HS moderada a grave em adultos com resposta inadequada à terapêutica sistémica convencional, tanto pela *European Medicines Agency* (EMA) como pela sua contraparte americana, a *Food and Drug Administration* (FDA).

Desde 2017 que são relatados vários casos clínicos sobre o uso bem-sucedido de SEC em HS.[45-50] Para além destes, alguns ensaios clínicos foram realizados: dois estudos *open-label*,[51,52] um estudo retrospetivo[53] e um estudo retrospetivo multicêntrico.[54] Os principais resultados dos mesmos em percentagem de doentes que alcançaram o HiSCR foram: 67% às 24 semanas; 70% às 24 semanas; 75% em 16 semanas e 41% em 28 semanas, respectivamente.

Para a decisão de aprovar os SEC no tratamento da HS foram um fator preponderante os maiores estudos sobre o tópico publicados até à data, os ensaios clínicos SUNSHINE (NCT03713619[55]) e SUNRISE (NCT03713632[56]). Publicados conjuntamente por Kimball et al.[57], estes são estudos idênticos de fase III, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e de grupos paralelos, que avaliaram a eficácia, segurança e tolerabilidade a curto (16 semanas) e longo prazo (até 52 semanas) de dois regimes de dosagem de SEC em adultos com hidradenite supurativa moderada a grave. Foram integrados nos estudos 1084 doentes que foram aleatoriamente distribuídos por 3 grupos: um grupo que realizava 300mg SEC subcutâneo a cada 2 semanas; um grupo que realizava 300 mg SEC subcutâneo a cada 4 semanas; um grupo placebo. O objetivo primário dos estudos passava por avaliar a resposta clínica de cada grupo através do HiSCR. Após as 16 semanas iniciais, os doentes do grupo placebo foram distribuídos pelos outros dois grupos, prosseguindo tratamento até às 52 semanas. Os estudos demonstraram que o grupo com administração a cada 2 semanas de SEC obteve uma resposta significativamente superior ao grupo placebo para o objetivo primário e objetivos secundários. Por outro lado, o grupo com administração de SEC a cada 4 semanas apresentou uma resposta idêntica ao grupo placebo. Para além disso, o estudo mostrou que os 2 grupos em regimes de SEC foram capazes de manter a sua eficácia entre as 16 e 52 semanas - >75% dos doentes com resposta clínica ao SEC. A nível de efeitos adversos, os estudos afirmam que o SEC manteve a sua segurança a longo prazo como já era conhecido para outras indicações.[58] Um dos principais riscos nos doentes com HS é a associação a doença inflamatória intestinal[59], que pode ser exacerbada pela terapêutica com SEC, e por esse motivo os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente. No entanto, foram reportados

apenas 3 casos em 1084 doentes de doença inflamatória intestinal inicial ao longo das 52 semanas. Outro efeito adverso é a susceptibilidade para infeções fúngicas[60], incluindo candidíases, contudo, as taxas de infeção mantiveram-se baixas. Por fim, ressalvar que não ocorreram mortes associadas ao tratamento em estudo, em nenhum dos estudos.

Apesar de comprovada a eficácia do SEC, ainda não são totalmente conhecidas as dosagens ideais e que fatores podem influenciar as mesmas em doentes com HS, quais os regimes que se podem optar em doentes com HS e quais são as implicações do tratamento a longo prazo destes doentes. Por esse motivo estão no presente momento a ser realizados dois estudos - NCT04179175[61] e NCT05921994[62] - que pretendem responder a estes problemas, e têm data estimada de conclusão para 2026.

4.2 Bimekizumab

Bimekizumab (BIM) é um anticorpo monoclonal IgG1/κ humanizado, produzido numa linha celular de ovário de hamster chinês geneticamente modificada através de tecnologia de DNA recombinante. Este liga-se seletivamente com elevada afinidade às citocinas IL-17A, IL-17F e IL-17AF, bloqueando a sua interação com o recetor IL-17RA/IL-17RC. O BIM é utilizado em doentes com psoríase em placas e artrite psoriática.[63]

A eficácia do BIM foi testada num ensaio clínico fase II com 90 doentes com HS moderada a grave, comparando-a com a eficácia do placebo e do adalimumab.[64] À 12ª semana, 46% dos doentes do grupo do BIM atingiram HiSCR, e 32% quase atingiram HiSCR, resultados superiores aos do grupo placebo e do grupo do adalimumab. No mesmo ensaio foi constatado que uma maior proporção de participantes que receberam bimekizumabe atingiu HiSCR75 e HiSCR90 até à 12ª semana (46% e 32%, respetivamente), comparado com 10% e 0% no grupo placebo e 35% e 15% no grupo do adalimumabe. Para além disso, todos os grupos apresentaram proporções semelhantes de efeitos adversos, sendo a maioria classificada como leve ou moderado.

Após estes resultados promissores num ensaio de fase II, foi criado um plano de 3 ensaios clínicos fase III com o objetivo de estudar a eficácia, a segurança e o tratamento a longo prazo do BIM - BE HEARD I, BE HEARD II, BE HEARD EXT.[65-67] O ensaio BE HEARD EXT ainda está ativo, com data de publicação prevista para 2026. Os ensaios BE HEARD I e II foram publicados conjuntamente por Kimball et al.[68] Ambos os ensaios são randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, multicêntricos – 176 centros no total. Estes estudos avaliaram a eficácia e segurança do BIM no

tratamento da HS a curto (16 semanas) e a longo prazo (48 semanas) e incluíam 1014 doentes que foram incluídos num rácio 2:2:2:1 em quatro regimes diferentes: 320mg de BIM a cada 2 semanas até às 48 semanas; 320 mg de BIM a cada duas semanas até à 16ª semana, passando a administração a cada 4 semanas até às 48 semanas; 320mg de BIM a cada 4 semanas; grupo placebo. Em ambos os ensaios a percentagem de doentes que receberam BIM a cada 2 semanas e atingiu o HiSCR foi significativamente superior à do grupo placebo às 16 semanas (48% vs. 28% e 52% vs 32%, em BE HEARD I e II, respetivamente). Já nos doentes que receberam BIM a cada 4 semanas só houve eficácia significativa no BE HEARD II (34% vs 16%). Os autores afirmam que com o tratamento com BIM foi possível que alguns doentes atingissem HiSCR75 e HiSCR90 em apenas 4 semanas, com a resposta mantendo-se ou até melhorando ao longo das 48 semanas. Foram observadas à 16ª semana melhorias clinicamente significativas no DLQI nos grupos de tratamento com BIM, mas não no grupo placebo.

O perfil de segurança do BIM na HS nos estudos BE HEARD I e II foi consistente com o perfil de segurança de outras indicações e do SEC.[57,69] Os efeitos adversos foram similares entre os grupos de tratamento de ambos os estudos. Devido à inibição IL-17, alguns efeitos adversos comuns são candidíase e doença inflamatória intestinal. Naturalmente a incidência de candidíases foi superior nos grupos de tratamento, no entanto todos os casos relatados foram ligeiros a moderados, resolvidos com terapêutica *standard*, sem necessidade de descontinuação da terapêutica com BIM. Relativamente à doença inflamatória intestinal, foram relatados 3 casos nos 1014 doentes integrantes dos 2 estudos. Não se relataram *flares* em doentes com doença inflamatória intestinal previamente conhecida.

Os dois ensaios clínicos fase 3, BE HEARD I e II, demonstraram que o BIM foi bem tolerado por doentes com HS moderada a grave, verificando-se em melhorias rápidas, que se mantiveram até à 48º semana. Estes dados apoiam o uso do BIM como uma nova opção terapêutica promissora para doentes com hidradenite supurativa moderada a grave.

4.3 Brodalumab

O brodalumab (BRO) é um anticorpo monoclonal humano IgG2 que atua sobre a subunidade IL-17AR, bloqueando a sinalização de múltiplas isoformas de IL-17 - como a IL-17A, a IL-17F e a IL-17C). Atualmente, está aprovado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave.[70]

À data, foram publicados 4 casos de estudo sobre o tratamento da HS com BRO.[71-74] Em todos eles optaram-se por regimes de tratamento com 210mg via subcutânea, administrados nas semanas 0, 1 e 2, e depois quinzenalmente. Em todos foram obtidas respostas positivas ao tratamento, com diminuição de IHS4 e melhoria na qualidade de vida.

Um estudo de coorte, aberto, fase 0, avaliou a eficácia e perfil de segurança do BRO no tratamento de doentes com HS.[75] Foram escolhidos 10 doentes, sem histórico de doença inflamatória intestinal, que foram administrados com 210mg por via subcutânea de BRO nas semanas 0, 1 e 2 e depois a cada 2 semanas, até às 24 semanas. Os doentes foram acompanhados por 12 semanas adicionais com o objetivo de avaliação da segurança do BRO, perfazendo um total de 36 semanas. A eficácia clínica foi avaliada através do número de doentes a atingir HiSCR as 12 e 24 semanas, assim como com a comparação de IHS4 e mSS dos doentes com o estado basal. Foram relatadas melhorias clínicas rápidas e significativas, com 100% dos doentes a atingir HiSCR às 12 e 24 semanas, com 60% dos participantes a atingirem HiSCR75 e 40% dos participantes a atingirem HiSCR100. Foram relatadas melhorias na qualidade de vida dos doentes, principalmente a nível da dor e prurido. Não foram relatados efeitos adversos graves.

Foi concluído em 2022 um ensaio clínico de fase I que procurava caracterizar a resposta molecular ao tratamento da HS com BRO e identificar marcadores sanguíneos e teciduais que refletissem a gravidade da doença[76], no entanto, não existem resultados publicados.

De momento, não estão registados novos ensaios clínicos sobre o tratamento de HS com BRO na plataforma *ClinicalTrails.gov*.

4.4 Izokibep

O isokibep (IZO) foi criado e otimizado com a utilização de moléculas Affibody®, é composto por pequenos domínios proteicos helicoidais triplos e que, pelo seu pequeno tamanho molecular, se liga à IL-17A com elevada afinidade, atuando como inibidor seletivo e potente desta citocina.[77] O izokibep combina dois domínios Affibody® específicos para IL-17A com um domínio de ligação à albumina, criando uma armadilha para o ligando IL-17ª.[77]

Foi realizado um estudo fase IIb, randomizado, duplo-cego para avaliar a eficácia e segurança do IZO no tratamento de doentes com HS moderada a grave[78], no entanto, apesar de concluído, os resultados finais do estudo ainda não foram oficialmente publicados. O estudo foi dividido em 2

partes. Na parte A, os 180 participantes receberam 160mg IZO subcutâneo, semanalmente, durante 31 semanas. Alguns resultados da parte A foram adiantados: À 12ª semana observou-se que 71% dos participantes alcançaram HiSCR50, 57% alcançaram HiSCR75, 38% alcançaram HiSCR90 e 33% alcançaram HiSCR100; a proporção de doentes que alcançaram HiSCR100 à 12ª semana parece não ter sido relatado anteriormente para nenhum outro fármaco.[79] Para além disso, o IZO foi geralmente bem tolerado, sendo o evento adverso mais comum reações leves a moderadas no local da injeção. Três eventos adversos graves foram observados em dois participantes: doença inflamatória intestinal, um critério para exclusão, em um participante com sintomas pré-existentes (que foi relatado como possivelmente relacionado); abscesso peri-cólico/septicemia noutro participante com sintomas pré-existentes e diverticulose conhecida (que foi relatado como não relacionado). Não foram relatados eventos de candidíase até à 12ª semana. Na parte B os participantes foram distribuídos por 4 regimes de tratamento: 160mg subcutâneo de IZO semanalmente durante 31 semanas; 160mg subcutâneo de IZO a cada 2 semanas durante 31 semanas; Placebo durante 15 semanas, seguido de 160mg subcutâneo de IZO semanalmente até as 31 semanas; Placebo durante 15 semanas, seguido de 160mg subcutâneo de IZO a cada 2 semanas até às 31 semanas. Atualmente aguarda-se a publicação de dados relativos à parte B.

Encontra-se a ser realizado um estudo fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com o objetivo de investigar o IZO em doentes com HS moderada a grave, incluindo aqueles que nunca realizaram terapia inibidora de TNF, aqueles que tiveram resposta insuficiente ou aqueles em que a mesma estava contraindicada. O estudo inclui 258 participantes e é estimado que esteja concluído em maio de 2025.[80]

4.5 Sonelokimab

O sonelokimab (SON) é um nanocorpo camelídeo trivalente composto por três unidades monovalentes de sequência otimizada.[81] A unidade terminal N liga-se à IL-17F, a unidade terminal C liga-se à IL-17A e à IL-17F, e uma unidade central liga-se à albumina sérica. De forma a reduzir a imunogenicidade, o SON contém sequências humanizadas. Estudos que avaliam a inibição da ligação da IL-17A ao IL-17RA mostram valores 30 vezes superiores com o SON em comparação com o SEC.[81]

Foi realizado um ensaio clínico fase II, randomizado, duplo-cego que procurava avaliar a eficácia e segurança do SON em doentes com HS moderada a grave.[82] Este estudo teve a duração de 28 semanas e contou com 234 participantes. O estudo foi realizado em 3 fases. Nas primeiras 12

semanas, os participantes foram distribuídos por 2 regimes de tratamento - 120mg e 240mg subcutâneos - um grupo placebo e um grupo de comparação com adalimumab. Nas 12 semanas seguintes, os participantes a realizar o regime de tratamento mantiveram as dosagens e os participantes a realizar placebo e tratamento com adalimumab iniciaram terapêutica com SON nas dosagens de 120mg e 240 mg para os placebo e 240mg para quem pertencia ao grupo do adalimumab. As últimas 4 semanas foram para *follow-up* de segurança. O estudo teve como objetivo principal definir a percentagem de participantes a atingir HiSCR75. Apesar dos resultados do ensaio ainda não estarem totalmente publicados, foram avançados alguns resultados. Nas primeiras 12 semanas de tratamento, o ensaio revelou que uma proporção significativamente maior de doentes tratados com SON 120 mg e 240 mg alcançou HiSCR75 comparativamente ao grupo placebo (43,3% e 34,8% vs. 14,7%).[83] Já às 24 semanas, foram encontrados resultados semelhantes no número total de doentes que alcançaram HiSCR75, com 56,9% no grupo de 120 mg e 37,9% no grupo de 240 mg. HiSCR90 foi alcançado por uma quantidade menor de doentes, 37,9% no grupo de 120 mg e 27,6% no grupo de 240 mg.[84] Doentes que foram randomizados do placebo para o tratamento com SON também obtiveram resultados eficazes. De ressalvar que o SON demonstrou um perfil de segurança favorável, consistente com o perfil previamente estabelecido por outros inibidores da IL-17, sem novos dados relacionados com a segurança relatados.

Atualmente está em curso um programa de fase III constituído por 2 estudos, o VELA-1 (NCT06411899)[85] e o VELA-2 (NCT06411379).[86] À data, ainda não se iniciou o processo de recruta de participantes, no entanto estima-se a participação 800 doentes. O objetivo dos ensaios é, novamente, avaliar a eficácia e segurança do SON subcutâneo em adultos com HS moderada a grave e têm a data da sua conclusão estimada para junho de 2026.

4.6 CJM112

O CJM112 é um novo anticorpo monoclonal humano IgG1/κ anti-IL-17A com elevada afinidade.[87] Foi realizado um ensaio clínico fase II, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do CJM112 em doentes com HS moderada e grave.[88] O estudo teve a duração de 16 semanas de tratamento seguidas por 16 semanas de *follow-up* e contou com 66 participantes que foram randomizados entre grupo placebo e grupo de tratamento. O grupo de tratamento foi administrado com 300mg de CMJ112 subcutâneo semanalmente durante 5 semanas, e depois a cada duas semanas até à 16ª semana. O objetivo primário do estudo foi determinar a eficácia do CMJ112 utilizando o HSPGA - a resposta positiva foi definida como um decréscimo de ≥2 pontos à 16ª semana.

Foram relatadas percentagens significativamente superiores de respostas positivas em doentes do grupo de tratamento do que no grupo placebo - 32,3% vs. 12,5%.[88] À semelhança de outros estudos com inibidores da IL-17, o grupo de placebo atingiu percentagens de eficácia superiores ao esperado. O perfil de segurança entre o CMJ112 e o placebo foi idêntico, sendo os eventos adversos mais comuns nasofaringites, náuseas, diarreia e cefaleias. A incidência de nasofaringites e náuseas foi superior no grupo de tratamento com CMJ112 300mg.

Conclusão

A HS é uma doença caracterizada por uma heterogeneidade genética, molecular e fenotípica complexas, o que se reflete nas variadas respostas possíveis às terapêuticas disponíveis. O conhecimento acerca da patofisiologia desta doença está num período de rápido e notório crescimento, estando os estudos sobre o microbioma, o proteoma e transcriptoma a abrir novas áreas de investigação. No entanto, existem, ainda, muitos detalhes por desvendar.

Já várias citocinas foram identificadas em biópsias cutâneas, mas a sequência do padrão e quais serão os fatores-chave para a sua iniciação ainda são tópicos algo desconhecidos. Desta forma, estudos direcionados na compreensão destes mecanismos permitiriam uma melhor compreensão da HS e personalizar o tratamento para cada indivíduo afetado.

A terapia com inibidores IL-17 aparenta ser uma opção eficaz em doentes com HS moderada a grave, tanto em doentes resistentes a outras terapias imunobiológicas como em doentes *naive*. Para além disso, estes mostraram-se seguros, sendo raros os eventos adversos graves em todos os ensaios supramencionados. O risco de ocorrência de episódios de doença inflamatória intestinal, é incontornável da terapia anti-IL-17, no entanto os eventos registados em todos os regimes de fármacos supramencionados foram raros.

O SEC, aprovado recentemente para o tratamento da HS moderada a grave, e o BIM mostraram evidências concretas como uma opções eficazes e seguras. Este último mostrou-se, ainda, não inferior ao adalimumab, o primeiro fármaco imunobiológico aprovado para o tratamento da HS. Os estudos comparativos entre anti-TNF e anti-IL17 são limitados. Por esse motivo, novos estudos comparativos seriam úteis para definir qual a melhor primeira opção ou quais as circunstâncias que condicionariam a escolha entre opções.

Já o BRO apesar de mostrar evidência de poder ser eficaz no tratamento da HS, carece de estudos de maior escala que possam validar a sua utilização.

Por fim, os fármacos mais recentes, como o SON e o IZO, mostraram-se eficazes em estudos de fase II. As suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas são também elas promissoras. Aguardam-se a conclusão de estudos fase III de forma a validar e aprovar a sua eficácia e segurança.

Apêndice

Tabela I- Escala de Hurley

Estádio	Apresentação clínica
I	Abcesso único ou múltiplo, sem fistulações nem formação de cicatrizes
II	Abcessos recorrentes com fistulações e cicatrizes. Lesões únicas ou múltiplas largamente separadas
III	Envolvimento difuso com múltiplos trajetos e abcessos interligados ao longo da área afetada.

Tabela II- *Score* modificado de *Sartorius*

	Pontuação	**Total**
Região anatómica envolvida:	3 por cada região envolvida	
Número total de lesões	Cicatrizes hipertróficas = 1 ponto; Abcessos/nódulos = 2 pontos; Fístulas = 4 pontos; Outros = 1 ponto.	
Maior distância entre 2 lesões mais relevantes OU **Tamanho da lesão, se for única, por região afetada**	< 5cm = 1 ponto 5 - 10cm = 3 pontos > 10cm = 9 pontos	
Hurley III?	Não =.0 pontos Sim = 9 pontos	
		TOTAL=

Tabela III- *Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment* (HSPGA)

	Abcessos + Fístulas	**Nódulos Inflamatórios**	**Nódulos não-inflamatórios**
Limpo (1)	0	0	0
Mínimo (2)	0	0	> 0
Leve (3)	0	1 - 4	
Leve (3)	1	0	
Moderado (4)	0	≥ 5	
Moderado (4)	1	≥ 1	
Moderado (4)	2 - 5	< 10	
Grave (5)	2 - 5	≥ 10	
Muito Grave (6)	> 5		

Tabela IV- DQLI (*Dermatology Quality of Life Index*)

Na última semana, sentiu a pele irritada e mais sensível, comichão ou sensação de picadas?	Muito Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐	
Na última semana, sentiu-se embaraçado(a) ou incomodado(a) por causa do estado da sua pele?	Muito Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐	
Na última semana, até que ponto o seu problema de pele prejudicou a sua vida normal (fazer compras, cuidar da casa, tratar das plantas, etc.)?	Muito Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐	☐ Não aplicável
Na última semana, a escolha da roupa que usou teve que ver com o estado da sua pele	Muito Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐	☐ Não aplicável
Na última semana, até que ponto o seu problema afetou o convívio com outras pessoas ou mesmo os seus tempos livres?	Muito Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐	☐ Não aplicável
Na última semana, até que ponto o seu problema de pele o(a) impediu de praticar desporto?	Muito Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐	☐ Não aplicável
Na última semana, o seu problema de pele impediu-o(a) de trabalhar ou estudar? *Se a sua resposta foi NÃO, até que ponto a sua pele foi problema no trabalho ou escola?*	Sim Não Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐ ☐	☐ Não aplicável
Na última semana, o estado da sua pele criou-lhe problemas no relacionamento com colegas de trabalho, o/a seu/sua companheiro(a), alguns amigos próximos ou familiares?	Muito Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐	☐ Não aplicável
Na última semana, até que ponto o seu problema de pele afetou a sua vida sexual?	Muito Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐	☐ Não aplicável
Na última semana, até que ponto os tratamentos para a sua pele lhe criaram problemas, por exemplo de sujar a casa ou lhe tomarem demasiado tempo?	Muito Bastante Um pouco Nada	☐ ☐ ☐ ☐	☐ Não aplicável

Tabela V- CDQLI (*Children's* DQLI)

Na última semana, a tua pele tem apresentado comichão, sensibilidade ou dor?	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, sentiste-te constrangido(a), inibido(a), chateado(a) ou triste por causa da tua pele	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, a tua pele afetou as tuas amizades?	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, mudaste a tua maneira de vestir por causa da tua pele?	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, a tua pele atrapalhou as tuas atividades de lazer?	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, os teus problemas de pele fizeram-te evitar nadar ou praticar outros desportos?	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, estavas em período escolar? Se sim: quanto é que o teu problema de pele interferiu nas atividades escolares?	Impediu-me de ir à escola Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, estavas em período de férias? Se sim: quanto é que o teu problema interferiu com as tuas férias?	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, tiveste problemas com pessoas a chamarem-te nomes, a troçar, a intimidar, a fazer perguntas ou a evitar-te?	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, os teus problemas de pele afetaram o teu sono?	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐
Na última semana, o tratamento dermatológico foi problemático?	Muitíssimo Muito Pouco Não	☐ ☐ ☐ ☐

Bibliografia

1. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):619-644. doi:10.1111/jdv.12966
2. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GB. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology*. 2015;231(2):184-190. doi:10.1159/000431175
3. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045-1058. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.090
4. Posso-De Los Rios CJ, Sarfo A, Ghias M, et al. Proceeding report of the third symposium on Hidradenitis Suppurativa advances (SHSA) 2018. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):769-775. doi:10.1111/exd.13928
5. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):760-764. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0201
6. Cabete J, Aparício Martins I. Recomendações na Abordagem do Doente com Hidradenite Supurativa. Acta Médica Portuguesa. 2023;36(2):133-139. doi:https://doi.org/10.20344/amp.18916
7. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):18. Published 2020 Mar 12. doi:10.1038/s41572-020-0149-1
8. Daoud M, Suppa M, Benhadou F, et al. Overview and comparison of the clinical scores in hidradenitis suppurativa: A real-life clinical data. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1145152. Published 2023 Apr 17. doi:10.3389/fmed.2023.1145152
9. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
10. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol*. 2018;9:2965. Published 2018 Dec 14. doi:10.3389/fimmu.2018.02965
11. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, et al. What causes hidradenitis suppurativa ?-15 years after. *Exp Dermatol*. 2020;29(12):1154-1170. doi:10.1111/exd.14214
12. Frew JW, Navrazhina K, Grand D, et al. The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: An open-label cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1341-1348. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.007
13. Melibary YT. Hidradenitis suppurativa in a patient with hyperandrogenism, insulin-resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome). *Dermatol Reports*. 2018;10(1):7546. Published 2018 Jun 25. doi:10.4081/dr.2018.7546
14. Molinelli E, Gioacchini H, Sapigni C, et al. New Insight into the Molecular Pathomechanism and Immunomodulatory Treatments of Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8428. Published 2023 May 8. doi:10.3390/ijms24098428
15. Constantinou CA, Fragoulis GE, Nikiphorou E. Hidradenitis suppurativa: infection, autoimmunity, or both?. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19895488. Published 2019 Dec 30. doi:10.1177/1759720X19895488

16. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):50-61. doi:10.1111/jdv.16677
17. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):18. Published 2020 Mar 12. doi:10.1038/s41572-020-0149-1
18. von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):367-371. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10034.x
19. Vossen ARJV, van Straalen KR, Florencia EF, Prens EP. Lesional Inflammatory Profile in Hidradenitis Suppurativa Is Not Solely Driven by IL-1. *J Invest Dermatol*. 2020;140(7):1463-1466.e2. doi:10.1016/j.jid.2020.01.023
20. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of immunohistochemical associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res*. 2018;7:1923. Published 2018 Dec 11. doi:10.12688/f1000research.17268.2
21. Tricarico PM, Boniotto M, Genovese G, Zouboulis CC, Marzano AV, Crovella S. An Integrated Approach to Unravel Hidradenitis Suppurativa Etiopathogenesis. *Front Immunol*. 2019;10:892. Published 2019 Apr 25. doi:10.3389/fimmu.2019.00892
22. Naik HB, Jo JH, Paul M, Kong HH. Skin Microbiota Perturbations Are Distinct and Disease Severity-Dependent in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2020;140(4):922-925.e3. doi:10.1016/j.jid.2019.08.445
23. Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, et al. The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):282-291. doi:10.1093/cid/cix285
24. Świerczewska Z, Lewandowski M, Surowiecka A, Barańska-Rybak W. Microbiome in Hidradenitis Suppurativa-What We Know and Where We Are Heading. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11280. Published 2022 Sep 24. doi:10.3390/ijms231911280
25. Hotz, C., Boniotto, M., Guguin, A., *et al*. Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. *The Journal of investigative dermatology*. 2016;*136*(9):1768–1780. https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.036
26. Thomi R, Schlapbach C, Yawalkar N, Simon D, Yerly D, Hunger RE. Elevated levels of the antimicrobial peptide LL-37 in hidradenitis suppurativa are associated with a Th1/Th17 immune response. *Exp Dermatol*. 2018;27(2):172-177. doi:10.1111/exd.13482
27. Kjaersgaard Andersen R, Ring HC, Kallenbach K, Eriksen JO, Jemec GBE. Bacterial biofilm is associated with higher levels of regulatory T cells in unaffected hidradenitis suppurativa skin. *Exp Dermatol*. 2019;28(3):312-316. doi:10.1111/exd.13885
28. Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, Smith CM. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Immunol*. 2020;201(2):121-134. doi:10.1111/cei.13449
29. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol*. 2014;192(7):3111-3120. doi:10.4049/jimmunol.1302313
30. Venken K, Jacques P, Mortier C, et al. RORγt inhibition selectively targets IL-17 producing iNKT and γδ-T cells enriched in Spondyloarthritis patients. Nature Communications. 2019 Jan;10(1):9. DOI: 10.1038/s41467-018-07911-6. PMID: 30602780; PMCID: PMC6315029.

31. Teunissen MBM, Munneke JM, Bernink JH, et al. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR(+) ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol*. 2014;134(9):2351-2360. doi:10.1038/jid.2014.146
32. Reynolds JM, Martinez GJ, Nallaparaju KC, Chang SH, Wang YH, Dong C. Cutting edge: regulation of intestinal inflammation and barrier function by IL-17C. *J Immunol*. 2012;189(9):4226-4230. doi:10.4049/jimmunol.1103014
33. Xu M, Dong C. IL-25 in allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2017;278(1):185-191. doi:10.1111/imr.12558
34. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol*. 2018;9:1682. Published 2018 Aug 2. doi:10.3389/fimmu.2018.01682
35. Su Y, Huang J, Zhao X, et al. Interleukin-17 receptor D constitutes an alternative receptor for interleukin-17A important in psoriasis-like skin inflammation. *Sci Immunol*. 2019;4(36):eaau9657. doi:10.1126/sciimmunol.aau9657
36. Yao Z, Spriggs MK, Derry JM, et al. Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. *Cytokine*. 1997;9(11):794-800. doi:10.1006/cyto.1997.0240
37. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.021
38. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):790-798. doi:10.1016/j.jaad.2010.07.010
39. Kelly G, Hughes R, McGarry T, et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1431-1439. doi:10.1111/bjd.14075
40. Moran B, Sweeney CM, Hughes R, et al. Hidradenitis Suppurativa Is Characterized by Dysregulation of the Th17:Treg Cell Axis, Which Is Corrected by Anti-TNF Therapy. *J Invest Dermatol*. 2017;137(11):2389-2395. doi:10.1016/j.jid.2017.05.033
41. Holcomb ZE, Porter ML, Kimball AB. A safety review of biologic therapies for the management of hidradenitis suppurativa and unmet needs. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(10):1147-1161. doi:10.1080/14740338.2021.1924147
42. Kelhälä HL, Palatsi R, Fyhrquist N, et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One*. 2014;9(8):e105238. Published 2014 Aug 25. doi:10.1371/journal.pone.0105238
43. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents?. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(6):601-603. doi:10.2340/00015555-0749
44. Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):670-675. doi:10.1016/j.jaad.2016.10.042
45. Thorlacius L, Theut Riis P, Jemec GBE. Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):182-185. doi:10.1111/bjd.15769
46. 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. doi:10.2340/00015555-2794
47. Jørgensen AR, Yao Y, Thomsen SF. Therapeutic Response to Secukinumab in a 36-Year-Old Woman with Hidradenitis Suppurativa. *Case Rep Dermatol Med*. 2018;2018:8685136. Published 2018 Apr 16. doi:10.1155/2018/8685136

48. Głowaczewska A, Szepietowski JC, Matusiak Ł. Severe hidradenitis suppurativa successfully treated with secukinumab. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13845. doi:10.1111/dth.13845
49. Villegas-Romero I, Collantes-Rodríguez C, Valenzuela-Ubiña S, Jiménez-Gallo D. Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa Successfully Treated With Secukinumab. Hidradenitis supurativa moderada-grave tratada exitosamente con secukinumab. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(8):696-698. doi:10.1016/j.ad.2019.07.007
50. Chiricozzi A, Garcovich S, Malvaso D, Giovanardi G, Peris K. COVID-19 occurrence in one secukinumab-treated patient affected by hidradenitis suppurativa and systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 2020;59(11):1423-1424. doi:10.1111/ijd.15209
51. Prussick L, Rothstein B, Joshipura D, et al. Open-label, investigator-initiated, single-site exploratory trial evaluating secukinumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):609-611. doi:10.1111/bjd.17822
52. Casseres RG, Prussick L, Zancanaro P, et al. Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results of an open-label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1524-1526. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.005
53. Reguiaï Z, Fougerousse AC, Maccari F, Bécherel PA. Effectiveness of secukinumab in hidradenitis suppurativa: an open study (20 cases). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):e750-e751. doi:10.1111/jdv.16605
54. Ribero S, Ramondetta A, Fabbrocini G, et al. Effectiveness of Secukinumab in the treatment of moderate-severe hidradenitis suppurativa: results from an Italian multicentric retrospective study in a real-life setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):e441-e442. doi:10.1111/jdv.17178
55. National Library of Medicine. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03713619. Consultado pela última vez a 2024/05/28
56. National Library of Medicine. Study of Efficacy and Safety of Two Secukinumab Dose Regimens in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS) (SUNRISE). Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03713632. Consultado pela última vez a 2024/05/28
57. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials [published correction appears in Lancet. 2024 Feb 17;403(10427):618]. *Lancet*. 2023;401(10378):747-761. doi:10.1016/S0140-6736(23)00022-3
58. Gottlieb AB, Deodhar A, Mcinnes IB, et al. Long-term Safety of Secukinumab Over Five Years in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Update on Integrated Pooled Clinical Trial and Post-marketing Surveillance Data. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00698. Published 2022 Apr 27. doi:10.2340/actadv.v102.563
59. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Associations of cutaneous and extracutaneous infections with hidradenitis suppurativa in U.S. children and adults. *Br J Dermatol*. 2020;182(2):327-334. doi:10.1111/bjd.18093
60. Yamanaka-Takaichi M, Ghanian S, Katzka DA, Torgerson RR, Alavi A. Candida Infection Associated with Anti-IL-17 Medication: A Systematic Analysis and Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(4):469-480. doi:10.1007/s40257-022-00686-z

61. National Library of Medicine. Extension Study to Assess Effects of Non-interrupted Versus Interrupted and Long Term Treatment of Two Dose Regimes of Secukinumab in Subjects With Hidradenitis Suppurativa. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04179175. Consultado pela última vez a 2024/05/28
62. National Library of Medicine. Long Term Observational Study to Collect in a Real-world populatIon Data on the Treatment Pattern of secukinumAb in Adult Patients With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. (ANIMA). Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05921994. Consultado pela última vez a 2024/05/28
63. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet*. 2023;401(10370):38-48. doi:10.1016/S0140-6736(22)02303-0
64. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA Dermatol. 2021 Nov 1;157(11):1384]. *JAMA Dermatol*. 2021;157(11):1279-1288. doi:10.1001/jamadermatol.2021.2905
65. National Library of Medicine. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumabin Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (BE HEARD I). Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04242446. Consultado pela última vez a 2024/05/28
66. National Library of Medicine. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumabin Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (BE HEARD II). 2020 Clinical Trial Registration NCT04242498, ClinicalTrials.gov. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04242498. Consultado pela última vez a 2024/05/28
67. National Library of Medicine. A Study to Test the Long-term Treatment of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (BE HEARD EXT). Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04901195. Consultado pela última vez a 2024/05/28
68. Kimball AB, Jemec GBE, Sayed CJ, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. *Lancet*. Published online May 22, 2024. doi:10.1016/S0140-6736(24)00101-6
69. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(2):142-152. doi:10.1056/NEJMoa2102383
70. Golbari NM, Basehore BM, Zito PM. Brodalumab. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.
71. Vagnozzi E, Bruni M, Esposito M, Fargnoli MC. Brodalumab for severe hidradenitis suppurativa: a case of clinico-radiologic improvement and literature review. J Dermatolog Treat. 2023;34(1):2270091. doi:10.1080/09546634.2023.2270091
72. Tampouratzi E, Kanni T, Katsantonis J, Douvali T. Case report: Treating a co-existence of hidradenitis suppurativa and psoriasis with different therapeutic approaches. F1000Res. 2019;8:2002. Published 2019 Nov 26. doi:10.12688/f1000research.21216.2
73. Yoshida Y, Oyama N, Iino S, Shimizu C, Hasegawa M. Long-standing refractory hidradenitis suppurativa responded to a brodalumab monotherapy in a patient with psoriasis: A possible involvement of Th17 across the spectrum of both diseases. J Dermatol. 2021;48(6):916-920. doi:10.1111/1346-8138.15807

74. Arenbergerova M, Arenberger P, Marques E, Gkalpakiotis S. Successful treatment of recalcitrant gluteal hidradenitis suppurativa with brodalumab after anti-TNF failure [published correction appears in Int J Dermatol. 2023 Jun;62(6):843]. Int J Dermatol. 2020;59(6):733-735. doi:10.1111/ijd.14792
75. Frew JW, Grand D, Navrazhina K, Garcet S, Krueger JG. Assessing the responsiveness of sonographic biomarkers to Brodalumab therapy in Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):e884-e887. doi:10.1111/jdv.17536
76. National Library of Medicine. A Small Pilot Study to Develop Biomarkers of Weekly Brodalumab Administration in Hidradenitis Suppurativa Patients. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04979520. Consultado pela última vez a 2024/05/28
77. Klint S, Feldwisch J, Gudmundsdotter L, et al. Izokibep: Preclinical development and first-in-human study of a novel IL-17A neutralizing Affibody molecule in patients with plaque psoriasis. MAbs. 2023;15(1):2209920. doi:10.1080/19420862.2023.2209920
78. National Library of Medicine. A Phase 2b Pivotal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Izokibep in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05355805. Consultado pela última vez a 2024/05/28
79. ACELYRIN, Inc. Announces Izokibep Achieves HiSCR100 Responses at 12 Weeks in Moderate-to- Severe Hidradenitis Suppurativa. Disponível em: https://www.prnewswire.com/news-releases/acelyrin-inc-announces-izokibep-achieves-hiscr100-responses-at-12-weeks-in-moderate-to-severe-hidradenitis-suppurativa-301775533.html. Consultado pela última vez em 2024/05/28.
80. National Library of Medicine. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Izokibep in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05905783. Consultado pela última vez em 2024/05/28.
81. Papp KA, Weinberg MA, Morris A, Reich K. IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2b study [published correction appears in Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2150]. Lancet. 2021;397(10284):1564-1575. doi:10.1016/S0140-6736(21)00440-2
82. National Library of Medicine. Phase 2, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study of Sonelokimab in Patients With Active Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05322473. Consultado pela última vez a 2024/05/28.
83. MoonLake Immunotherapeutics Achieves Landmark Milestone with Positive Phase 2 Results for Nanobody® Sonelokimab in Hidradenitis Suppurativa. Available online: https://ir.moonlaketx.com/news-releases/news-release-details/moonlake-immunotherapeutics-achieves-landmark-milestone-positive. Consultado pela última vez: 2024/05/28.
84. Kimball AB, Kirby B, Bechara FG, et al. Efficacy and safety of the IL-17A- and IL-17F-inhibiting Nanobody® sonelokimab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (HS); week 24 results from the phase 2 MIRA trial. Apresentado em: American Academy of Dermatology Annual Meeting; 8-12 março, 2024; San Diego, California. Abstract 56014
85. National Library of Medicine. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Sonelokimab in Adult

Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06411899. Consultado pela última vez a 2024/05/28

86. National Library of Medicine. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Sonelokimab in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06411379. Consultado pela última vez a 2024/05/28.
87. Kimball AB, Loesche C, Prens EP, et al. IL-17A is a pertinent therapeutic target for moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Combined results from a pre-clinical and phase II proof-of-concept study. *Exp Dermatol*. 2022;31(10):1522-1532. doi:10.1111/exd.14619
88. National Library of Medicine. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multiple Dose Study to Evaluate the Clinical Efficacy, Safety, Tolerability, Dose Relation, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CJM112 in Moderate to Severe Chronic Hidradenitis Suppurativa Patients. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02421172 Consultado pela última vez a 2024/05/28.

INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**