

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA HIDRADENITE SUPURATIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

THERAPEUTIC APPROACH TO HIDRADENITIS SUPPURATIVA: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW



^a maria.oliveira@unifagoc.edu.br

LETICIA VIEIRA DA SILVA ¹ ; HIARA LOPES PINHEIRO TEIXEIRA ¹ ;
BRUNO OLIVEIRA REZENDE DE SOUZA ¹ ; NATÁLIA DE PAULA FURTADO DE CARVALHO ¹ ;
MATEUS DE OLIVEIRA ARRUDA ¹ ; GISELE APARECIDA FÓFANO ² ;
MARIA AUGUSTA COUTINHO DE ANDRADE OLIVEIRA ^{2a}

¹ Discente de Medicina - UNIFAGOC | ² Docente de Medicina - UNIFAGOC

RESUMO

Introdução: Hidradenite supurativa é uma doença cujas causas ainda não são claras para a ciência; dessa forma, buscam-se tratamentos alternativos que visem melhorar a vida do paciente, evitando crises e diminuindo efeitos colaterais, além de tratar rapidamente os sintomas, os quais incluem uma inflamação local muito dolorosa e supurativa. **Objetivo:** Recolher e organizar evidências científicas sobre os tratamentos mais utilizados para a doença, visando avaliar o seu risco-benefício, sua aplicabilidade prática e a escolha dos fármacos. **Metodologia:** foram revisados artigos científicos publicados nos últimos 5 anos (2015-2019), que avaliaram relatos e séries de casos, abrangendo tratamento cirúrgico ou não, da Hidradenite supurativa. **Resultados:** Observou-se que o número de relatos de casos publicados nos últimos 5 anos é escasso, sendo a maior parte deles relacionados a procedimentos; não há predomínio de tratamento farmacológico a ser utilizado, embora haja fármacos que só devam ser usados em situações específicas, cujos relatos cirúrgicos são muito mais numerosos. **Conclusão:** É preciso discutir sobre os métodos terapêuticos para que estes possam ser testados e avaliados; o não conhecimento sobre a doença faz com que surjam muitas opções de tratamento que ainda não passaram por ensaios clínicos, o que pode não gerar confiabilidade para o seu uso.

Palavras-chave: Hidradenite. Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: The causes of Hidradenitis suppurativa are still unclear to science, so alternative treatments are sought to improve the patient's life by avoiding crises and reducing side effects, in addition to quickly treating symptoms, which include very painful and suppurative local inflammation. **Objective:** To collect and organize scientific evidence on the most used treatments for the disease, in order to evaluate their risk-benefit, practical applicability and the choice of drugs. **Methodology:** Scientific articles published in the last 5 years (2015-2019) were reviewed, which evaluated reports and case series of Hidradenitis suppurativa, including surgical treatment or not. **Results:** The number of case reports published in the last 5 years is scarce, and most of them are related to procedures; there is no predominance of the pharmacological treatment to be used, although there are drugs that should only be used in specific situations; and the surgical reports are much more numerous. **Conclusion:** It is necessary to discuss the therapeutic methods so that they can be tested and evaluated. The lack of knowledge about the disease causes many treatment options to emerge that have not yet undergone clinical trials, which may not generate reliability for their use.

Keywords: Hidradenite. Treatment.

INTRODUÇÃO

Hidrosadenite ou Hidradenite supurativa é uma doença com causas ainda pouco elucidadas¹, mas muito especuladas. Epidemiologicamente, a doença manifesta-se mais em mulheres, sobretudo jovens², prevalecendo entre aqueles e aquelas com descendentes africanos, se comparados aos caucasianos. Mundialmente, sua prevalência varia entre 1% e 4% em diversas regiões³.

Para muitos pesquisadores, ela pode ser de fundo genético e/ou hormonal⁴; para outros, ela pode se dar através de mecanismos da microbiota residente ou ainda do sistema imune inato³, que podem favorecer que a infecção por outras bactérias se agrave ou que o quadro se exacerbe⁵.

Independentemente de suas causas, a doença leva a sérias consequências físicas, uma vez que incorre com a inflamação de diversas glândulas em regiões diferentes do corpo, as quais cursam com dores intensas que culminam na diminuição da qualidade de vida dos pacientes, podendo ser incapacitantes^{3,6}. Além disso, os quadros, quando não controlados por fármacos, só podem ser retirados com procedimentos cirúrgicos³.

As consequências geradas por tais acometimentos vão desde lesões cutâneas até doenças psicossomáticas, as quais podem derivar do estigma e das inabilidades causadas pela manifestação da doença. A depressão, por exemplo, está intimamente ligada às apresentações clínicas da hidradenite, sendo atribuída tanto pela diminuição da autoestima, quanto da atividade móbil⁷.

A partir disso, vê-se que a escolha adequada para o tratamento da hidradenite deve visar evitar ou atenuar o máximo possível os episódios de crise, aumentando o intervalo entre si⁵; deve ainda evitar efeitos colaterais que piorem ainda mais as condições do paciente.

Nesse sentido, este artigo foi realizado a fim de recolher e organizar evidências científicas sobre os tratamentos mais utilizados para a doença, visando avaliar o seu risco-benefício e sua aplicabilidade prática, tendo em vista a dificuldade da melhor escolha; neste último critério, busca avaliar a escolha dos fármacos para os devidos pacientes.

METODOLOGIA

As palavras-chave foram procuradas na Biblioteca Virtual em Saúde e as que estavam indexadas ao DeCS foram utilizadas para a procura de artigos relacionados. Inicialmente, foi utilizado o descritor "Hidradenite" na base de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), obtendo-se 9 artigos; entretanto, ao limitar a busca para os últimos 5 anos, os resultados foram de 4 artigos. Para potencializar o filtro da busca, foi adicionada a expressão "e tratamento", fato que resultou em apenas 1 artigo publicado nos últimos cinco anos.

O segundo local de pesquisa foi a PubMed. A primeira palavra-chave utilizada foi a

tradução para inglês da doença “Hidradenitis” e foram encontrados 1980 artigos. Quando selecionada a opção “5 years”, o número caiu para 865. Ao adicionar-se o descritor “and treatment” à primeira palavra-chave, obtiveram-se 501 resultados. A pesquisa por “hidradenitis” na base de dados EMBASE resultou em 133 arquivos; quando filtrado para “5 years”, o resultado final foi 4; e, ao adicionar “and treatment”, caiu para 3.

Para a construção da tabela, foram analisadas as palavras-chave, os resumos e os títulos, foram escolhidos os relatos de casos ou séries de casos que abordavam o tratamento de forma direta e facilmente identificável priorizando as monoterapias, ou uma terapia mais expoente que as demais utilizadas. Foram excluídos relatos cujos pacientes apresentassem outra comorbidade de fundo genético/autoimune/não explicado, como o da presente doença, revisões de literatura e artigos cujos resumos não se encontravam disponíveis ou não apresentavam tais informações. Cada método listado na tabela foi buscado separadamente seguindo os critérios acima e adicionando o respectivo termo correspondente.

Os critérios de inclusão foram Relatos e Séries de Caso publicados nos últimos 5 anos, abrangendo tratamento cirúrgico ou não, artigos de revisão cujo foco foi o tratamento. Foram excluídos artigos que não informavam o estado de melhora ou piora do paciente, apenas o tratamento indicado, visto que estes não ajudariam a traçar um paralelo entre risco-benefício.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observa-se, na Tabela 1, que os relatos de casos publicados nos últimos 5 anos são escassos, sendo a maior parte deles relacionados a procedimentos. Tendo isso em vista, é preciso discutir sobre os métodos terapêuticos, para que estes possam ser testados e avaliados.

Tabela 1: Relatos ou Séries de casos, publicados nos últimos cinco anos, encontrados para determinada terapia

Terapia utilizada	Artigos Encontrados	
	SciELO	PubMed
Cirurgias	2	20
Laser	0	12
Adalimumabe	1	3*
Finasterida	0	3**
Infliximabe	0	6*
Hipoglicemiantes (Metformina)	0	1**
Liraglutida (Agonista de GLP-1)	0	1**
Corticoides	0	2**
Total	3	45

*Foram encontrados estudos utilizando mais de um biológico, estes foram excluídos.

**Outro artigo foi encontrado utilizando metformina, liraglutida, dapsona e finasterida.

Fonte: dados da pesquisa

Fármacos

Finasterida

Seu mecanismo de ação consiste em inibir a enzima 5 alfa-redutase tipo II, responsável pela conversão de testosterona em di-hidrotestosterona, exercendo um importante papel ao atenuar a resposta inflamatória local nos folículos pilosos⁸. Especula-se ainda que tal inibição altere a sensibilidade do folículo ao hormônio convertido, sendo, portanto, o efeito mais localizado que sistêmico, ou talvez o tecido passasse a responder mais ao hormônio em dose normal e estes contribuiriam para a redução dos sintomas da doença, entretanto não há provas que elucidem o mecanismo correto⁹.

É um fármaco indicado para as situações em que outros regimes medicamentosos não funcionaram⁹. Por exemplo, um estudo realizado em 2005 acompanhou pacientes que não obtiveram êxito na terapêutica com antibióticos; houve importante melhora de 6 pacientes, dentre os quais 3 tiveram remissão total da doença⁸.

Em homens, pode causar disfunção sexual, azoospermia, hipotensão postural, queda da libido, impotência, fraqueza, tontura, em até 10% dos que o utilizam, abaixo dessa porcentagem, podem ser encontrados edema, rash cutâneo, ginecomastia, redução do volume ejaculatório, dispneia, todos são reversíveis, cessando ao término do uso do fármaco. Já em mulheres, aumento de sensibilidade e tamanho do peito e o principal deles é a altíssima teratogenicidade⁹; dessa forma, seu uso deve ser cauteloso em mulheres com idade fértil, uma vez que esta droga causa feminilização de fetos masculinos^{8,9}.

Metformina

O fármaco atua de forma desconhecida, mas pode-se especular que ele deve agir com atividade anti-androgênia nos genes que influenciam a expressão da doença. Ele ainda aumenta a utilização da glicose por aumentar a sensibilidade do receptor, levando a uma redução da resistência insulínica¹⁰.

A metformina se encontra na categoria de fármacos hipoglicemiantes orais que atuam na redução da gliconeogênese hepática, assim como na redução à resistência insulínica¹¹. Uma vez que muitos pacientes que possuem HS também possuem síndrome dos ovários policísticos e resistência insulínica, justifica-se tentar o metformina¹².

Em ensaio clínico aberto, 25 pacientes com HS em todos os estágios foram tratados com um esquema terapêutico até atingirem a dose máxima; a partir disso, os pacientes fizeram uso continuado do fármaco durante mais 22 semanas, sendo avaliados na 12^a e 24^a semanas de tratamento. O grau de gravidade foi reavaliado em cada uma das consultas⁸.

Constatou-se que, após o tratamento, 72% (18) apresentaram regressão da doença, tendo sete deles relatado melhora de mais de 50%. Os 28% restantes não responderam

ao tratamento. Ao avaliar a qualidade de vida desses indivíduos, a maioria disse perceber melhora, usando como parâmetros a queda das taxas de depressão e de absenteísmo laboral. Contudo, novos ensaios clínicos devem ser realizados para confirmar a eficácia da metformina no tratamento da HS, sendo seu uso recomendado àqueles que já tentaram outras modalidades terapêuticas e não desejam submeter-se a cirurgias⁸.

A metformina constitui uma opção para o tratamento da HS, pois é uma droga com custo acessível e com efeitos colaterais, quando manifestos, de baixa relevância para o organismo acometendo o trato gastrointestinal sob a forma de cólicas, flatulência^{8,10}, diarreia, náusea, vômitos, indigestão ou a parte extraintestinal com dispneia, dor de cabeça fotossensível, mialgia, acidose lática, sintomas gripe-like, palpitações, azia¹⁰.

Infliximabe

O Infliximabe é um fármaco inibidor de TNF-alfa, já utilizado no tratamento de diversas doenças autoimunes, como Doença de Crohn, Espondilite Anquilosante, Artrite Reumatoide e Psoríase^{13,14}.

O infliximabe é um anticorpo monoclonal que reconhece e se liga com alta afinidade aos componentes do Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF α), formando, com este, complexos estáveis, o que faz com que sua função inflamatória seja perdida¹⁵. Este fator está envolvido na indução do processo inflamatório, e sua inativação justifica a sua utilização em pacientes com hidradenite supurativa, sendo esta uma doença inflamatória crônica. No entanto, a sua eficácia ainda não foi comprovada¹⁵.

Mesmo não sendo comprovada a finalidade do infliximabe no tratamento da hidradenite supurativa, relatos e séries de casos sugeriram eficiência no seu tratamento. Fadet et al, conforme citado por Obadia et al¹⁴, utilizaram o fármaco em 7 pacientes, dos quais 5 responderam positivamente na semana 6 do tratamento; entretanto, 3 destes apresentaram reações adversas graves.

Outro estudo de Fernández-Vozmediano descreveu melhora em toda a sua amostra (6 pacientes) estudada após a 1ª utilização, observando apenas uma reação adversa leve. Embora esses casos demonstrem um resultado positivo e o fármaco tenha ganhado visibilidade no tratamento da doença de moderada a grave, com falha em obter melhoras com antibióticos⁸, o tratamento não é sempre bem sucedido¹⁴.

Seus efeitos adversos variam de intensidade, sendo raros os de alta gravidade, e podem surgir em até seis meses após o uso da droga. Sobre estes, vale ressaltar a predisposição a influenza, herpes e outras infecções virais, respostas alérgicas, cefaleia, tontura, vertigem, rubor, bronquite, pneumonia e outras infecções das vias respiratórias e aéreas, falta de ar, náusea, diarreia, digestão dolorosa, dor abdominal, erupções na pele, coceira, urticária, sudorese intensa, ressecamento da pele, cansaço, febre, dor torácica, reações adversas durante a administração¹⁵, síndrome lúpus-like, doenças desmielinizantes e insuficiência cardíaca congestiva¹⁶.

Adalimumabe

Este fármaco tem sido apontado para uso de outras doenças autoimunes como psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn. É um fármaco biológico, que é anti-TNFalfa (Fator de Necrose Tumoral Alfa), assim como o infliximabe, entretanto eles apresentam diferenças pontualmente importantes. Enquanto o infliximabe é um anticorpo monoclonal misto (humano e murino), o adalimumabe é um anticorpo monoclonal puro, totalmente humano, sendo mais indicado para pessoas com classificação de Hidradenite Severa e não respondente a outros fármacos, mas suscetível a biológicos¹⁷, podendo ser escolhido inclusive para os casos em que a doença não mais responde ao infliximabe¹⁶.

Gorovoy et al¹⁶ relataram o caso de uma paciente que, ao terminar o tratamento com infliximabe, teve uma recidiva da doença. Dessa forma, como já havia provas de que a doença dela reagia bem aos biológicos, foi escolhido o Adalimumabe, o qual demonstrou ter uma melhora após 12 semanas e, ao continuar as doses, em 15 meses as lesões que se mostravam eram menores que as anteriores, logo podiam ser facilmente tratadas localmente¹⁶.

Seus efeitos colaterais incluem manifestação de tuberculose latente, inclusive com manifestações extrapulmonares, pela supressão da resposta imune, desordens desmielinizantes, insuficiência cardíaca congestiva, e autoimunidade¹⁷, pode ainda predispor a infecções fúngicas, e apresentar Síndrome lúpus-like¹⁶.

Comparado ao anterior, fornece a vantagem de ter uma aplicação mais fácil, dando conforto ao paciente¹⁷. Entretanto, em estudos atuais, o Adalimumabe não parece fornecer aos pacientes a mesma melhora clínica que o Infliximabe⁸.

Procedimentos

Laser

Uma outra terapêutica seria o uso de tecnologias como laser de CO2 e ND:YAG (Neodimiun: Ytrium Aluminum Garnet), que, além dos bons resultados, têm as vantagens da aplicação local sobre as áreas afetadas e relatos sobre efeitos colaterais mínimos, restringindo-se ao local de aplicação da técnica¹⁸.

O laser ND:YAP 1340nm tem eficácia comprovada no tratamento da acne inflamatória. Seu êxito está relacionado ao seu mecanismo de ação que age diretamente no folículo e destrói lesões criadas pelo processo de inflamação. Em estudo inovador feito por Antonio et al¹⁸, tentou-se aplicar a técnica ao tratamento da HS, obtendo-se resposta positiva histopatologicamente, devido às características semelhantes entre as doenças mencionadas, quais sejam fibrose e inflamação. Além disso, após o tratamento, não houve recidiva da inflamação após 6 meses¹⁸.

Os lasers ainda podem ser opções para tratar lesões em grandes áreas, evitando procedimentos mais invasivos, como os retalhos cirúrgicos, uma vez que atingem o

subcutâneo e as fáscias profundamente; dessa forma, vaporizam as lesões e podem ter efeito adicional em caso de inflamação da lesão, já que o calor pode matar as bactérias⁸.

Cirurgia

Ressalta-se que o tratamento inicial para a hidradenite é clínico, utilizando-se os fármacos específicos, entretanto, em caso de recidiva ou ausência de resposta à terapia, o tratamento cirúrgico¹⁹, para excisão da área acometida, deve ser utilizado¹⁷. Pode ainda ser considerada a única cura efetiva⁵.

Como a doença causa um processo inflamatório no folículo piloso, uma das saídas seria a drenagem do abscesso; entretanto, apesar de aliviar o quadro agudo da doença, possui grande possibilidade de recidiva^{2,5}. Outra sugestão seria o uso do debridamento e marsupialização juntamente com o Laser supracitado em casos de lesões de pequeno tamanho e precoces para a resolução rápida e efetiva⁵. Estas últimas técnicas têm como ponto positivo as pequenas marcas deixadas, a não necessidade da anestesia geral, morbidade menor e menor necessidade de uso de cremes pós-cirúrgicos para diminuir a lesão ou clareá-la; entretanto, o procedimento de debridamento não deve ser utilizado em pessoas de grau severo da doença².

Uma das técnicas que pode ser utilizada para a cirurgia de retirada dos abscessos é o retalho fasciocutâneo, o qual apresenta um longo tempo sem recidivas, além de proporcionar menor perda tecidual na retirada e melhor resultado funcional. É assim descrito por Rodrigues Neto et al¹⁹:

A pele era incisada até a fáscia em toda a borda demarcada, o retalho era confeccionado e rotacionado para o defeito [a lesão da doença], onde era suturado nas bordas e na região mais profunda para diminuir o espaço morto do defeito abaixo do retalho (p. 524).

Há ainda o retalho musculocutâneo⁵, o qual se utiliza a musculatura para realizar o processo acima, entretanto, frente ao primeiro, este possui efeitos colaterais de não preservar a musculatura, causando um problema funcional, e grande dor pós-operatória, embora o tecido resultante fique mais irrigado e espesso¹⁹. Além disso, pode haver hiperhidrose, a qual tentará compensar a área perdida⁵.

Ressalta-se que o tipo de cirurgia mais apropriado para cada caso depende do tamanho e local da lesão e este sempre considera ressecar toda a lesão com margem de segurança a tecidos saudáveis para evitar-se a recidiva. Além disso, a cirurgia pode deixar efeitos colaterais, como fendas de difícil cicatrização no local operado, passando a necessitar de enxertos, ou ainda, diminuir a amplitude dos movimentos a depender devido à cicatrização. Tais fatores devem ser levados em conta ao escolher a melhor técnica¹⁹.

Além disso, escolher o modo de reconstrução após a excisão também é ideal para a recuperação plena, usar métodos menos invasivos quando for possível, pode possibilitar

isso ao paciente².

CONCLUSÃO

É possível perceber que os métodos de tratamento da Hidradenite Suppurativa são diversos e todos possuem seu efeito adverso e seu ponto positivo. Portanto, cabe ao profissional escolher o melhor deles, de acordo com as possibilidades de seu paciente, visando não só o conforto temporário deste, mas a real possibilidade de cura ou redução das incapacidades. Espera-se, ainda, que haja mais ensaios clínicos e relatos ou séries de casos publicados, para facilitar a interpretação do que de fato seja a "melhor" opção de tratamento recomendada para cada paciente.

REFERÊNCIAS

- 1- Schmitt JV et al. Risk factors for hidradenitis suppurativa: a pilot study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro. 2012 nov-dec; 87(6): 956-968.
- 2- Scuderi N et al. Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Review. *Skin Appendage Disorders*. 2017 mar; 3(2): 95-110.
- 3- Wollina U et al. Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): A review with a focus on pathogenesis and treatment. *Indian Dermatol Online J*. 2013 [cited 2017 Nov 6;4:2-11.
- 4- Fernandes NC, Franco CPA, Lima CMO. Hidradenitis suppurativa: retrospective study of 20 cases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro. 2013; 88(3):480-481.
- 5- Oliveira MP, Gazzalle A, Narvaes G. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): review of the literature and case report on the surgical treatment of a presternal lesion. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica - Brazilian Journal of Plastic Surgery*. 2015 jul; 30(3):487-494.
- 6- Lozev I et al. Severe Acne Inversa - Dermatosurgical Approach in a Bulgarian Patient. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, Skopje. 2017; 5(4): 561-563, 24.
- 7- Matusiak L, A Bieniek, Szepietowski J. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2010 May; 90(3): 264-8.
- 8- Muzy G, Crocco EI, Alves RO. Hidradenite supurativa: atualização e revisão de suas modalidades terapêuticas. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2014; 6(3): 206-212.
- 9- Khandalava BN, Do MV. Finasteride in Hidradenitis Suppurativa: A "Male" Therapy for a Predominantly "Female" Disease. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, Edgemont. 2016; 9(6):.44-50.
- 10- Bubna A. Metformin - For the dermatologist. *Indian Journal of Pharmacology*, Pondicherry. 2016; 48(1): 4-10.
- 11- Kirpichnikov D, Mcfarlane SI, Sowers JR. Metformin: An Update. *Annals of Internal Medicine*. 2002; 137(1): 25-33.

- 12- Vekic DA, Cains G.D. Hidradenitis suppurativa - management, comorbidities and monitoring. The Royal Australian College of General Practitioners. 2017 ago; 46(8): 584-588.
- 13- REMSIMA - Infliximabe. ANVISA. São Paulo: Hospira Produtos Hospitalares Ltda., 2015. Bula de Remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6468222015&pIdAnexo=2754776. Acesso em: 03 nov. 2017.
- 14- Obadia DL et al. Hidradenite supurativa tratada com infliximabe. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2009 dez; 84(6): 695-697.
- 15- REMICADE - Infliximabe. Centocor B.V., Leiden, Holanda e Schering-Plough (Brinny) Company. Duque de Caxias: Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda., 2017. Bula de Remédio. Disponível em: <http://serdabahia.com.br/pdf/Remicade.pdf>. Acesso em: 03 nov. 2017.
- 16- Gorovoy I, Berghoff A, Ferris L. Successful Treatment of Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa with Adalimumab. Case Reports in Dermatology, Basel. 2009; 1(1):.71-77.
- 17- Moul DK. Severe Hidradenitis Suppurativa Treated with Adalimumab. Archives of Dermatology. 2006 set; 142(9): 1110-1112.
- 18- Antonio, CR et al. Tratamento de hidrosadenite com laser ND:YAP 1340 NM. Surgical & Cosmetic Dermatology. 2015; 7(1): 46-49.
- 19- Rodrigues Neto JN et al. Forehead reduction in patients with precapillary incision: 10 years of experience. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (rbcp) - Brazilian Journal of Plastic Sugery. 2016; 31(4):446-452.