

Renan Rangel Bonamigo: Concepção e desenho do estudo; levantamento dos dados/análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos







Agradecemos a colaboração inestimável do Dr. Mário Wagner e da Dra. Tatiana Wittee Neetzow Nunes.

Referências

1. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma epidemiology and sun exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020;100, adv00136.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – update 2016. *Eur J Cancer.* 2016;63:201–17.
3. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004;86:172–8.
4. Rey MCW, Bonamigo RR, Cartell A, Furian R, Bonfá R, Bonfá R. MMP-2 and TIMP-2 in cutaneous melanoma: association with prognostic factors and description in cutaneous metastases. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:413–4.
5. Park S, Sorenson CM, Sheibani N. PECAM-1 isoforms, eNOS and endoglin axis in regulation of angiogenesis. *Clin Sci (Lond).* 2015;129:217–34.
6. Dolinsek T, Sersa G, Prosen L, Bosnjak M, Stimac M, Razborsek U, et al. Electrotransfer of plasmid DNA encoding an anti-mouse

endoglin (CD105) shRNA to B16 melanoma tumors with low and high metastatic potential results in pronounced anti-tumor effects. *Cancers (Basel).* 2015;8:3.

7. Altomonte M, Montagner R, Fonsatti E, Colizzi F, Cattarossi I, Brasoaneu LI, et al. Expression and structural features of endoglin (CD105), a transforming growth factor β 1 and β 3 binding protein, in human melanoma. *Br J Cancer.* 1996;74:1586–91.

Maria Carolina Widholzer Rey ^{a,*}, Adriana Roehle ^b, Felice Riccardi ^c, Beatriz Silva de Souza ^d, Mariele Bevilaqua ^{a,e} e Renan Rangel Bonamigo ^a

^a Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Departamento de Patologia e Medicina Legal, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Hospital Santa Rita, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre; Diretor executivo, Grupo Brasileiro de Melanoma, Porto Alegre, RS, Brasil

^d Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^e Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: caro2rey@yahoo.com.br (M.C. Rey).

Recebido em 30 de agosto de 2021; aceito em 15 de novembro de 2021

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.09.008>

2666-2752/ © 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Tratamento da hidradenite supurativa com adalimumabe – experiência da prática diária em centro terciário de Lisboa, Portugal^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A hidradenite supurativa (HS) é uma doença inflamatória cutânea, crônica, debilitante, potencialmente mutilante.¹⁻³ Longo atraso entre o início da HS e seu diagnóstico é

comum,^{1,4,5} e parece ter impacto na resposta ao tratamento com biológicos.⁵ Atualmente, o adalimumabe é o único agente biológico aprovado para o tratamento da HS moderada a grave.

Estudo retrospectivo foi conduzido para analisar a subpopulação de pacientes com HS tratados com adalimumabe em centro terciário de Lisboa, Portugal, entre 2016 e 2019. Foram recuperadas informações epidemiológicas, clínicas e terapêuticas. A atividade da HS e a resposta ao adalimumabe foram monitoradas no momento inicial e nas semanas 16 (S16), 24 (S24) e 52 (S52). Exame clínico inicial e um mínimo de 16 semanas de seguimento foram necessários para a inclusão no estudo. Pacientes que necessitaram de aumento das doses de adalimumabe e casos de HS paradoxal foram excluídos. Os pacientes podiam receber tratamentos adjuvantes quando considerados adequados. Utilizaram-se instrumentos de avaliação de gravidade, especificamente *Hurley Staging System*, *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (iHS4)*, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* e escala visual analógica para dor (EVA dor). A resposta ao tratamento foi avaliada utilizando a escala *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HISCR)*.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2021.12.004>

[☆] Como citar este artigo: Neves JM, Cunha N, Lencastre A, Cabete J. Treating hidradenitis suppurativa patients with adalimumab: a real-life experience of a tertiary care center in Lisboa, Portugal. *An Bras Dermatol.* 2022;97:816–9.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Para a análise estatística, utilizou-se o software IBM SPSS Versão 24. O teste *t* de amostras independentes foi usado para testar as diferenças entre variáveis contínuas e categóricas com nível de significância de 0,05. O teste exato de Fischer foi usado para avaliar diferenças entre duas variáveis categóricas, com nível de significância de 0,05, bicaudal.

Dos 198 pacientes com HS, 51 iniciaram tratamento com agente biológico e, desses, 36 estavam em uso de adalimumabe e atendiam aos critérios do estudo. A comparação entre esses 36 pacientes tratados com adalimumabe e os 147 pacientes sem tratamento biológico pode ser observada na [tabela 1](#). Ao nível basal, a gravidade era significativamente maior no grupo adalimumabe, usando tanto critérios objetivos (Hurley: 2,6 vs. 1,7; $p < 0,001$; iHS4: 16,7 vs. 4,1; $p < 0,001$) como subjetivos (DLQI: 15,4 vs. 10,4, $p = 0,002$). A maioria dos pacientes em uso de adalimumabe apresentava doença grave (iHS4 > 10: 75%; $n = 27$; iHS4 ≤ 10: 25%; $n = 9$), 58,3% ($n = 21$) classificada como estágio Hurley III e 41,7% ($n = 15$) como Hurley II.

Na S16, o HISCR foi alcançado em 27 pacientes (75%). Esse percentual foi similar em pacientes com doença moderada (89%, $n = 8$) e doença grave (70,4%, $n = 19$; $p > 0,05$). O iHS4 médio foi reduzido de 16,7 para 7,2 ($p < 0,001$). Digno de nota, o tempo desde o início da HS até o diagnóstico foi similar em pacientes que atingiram (6,7 anos vs. 11,8; $p = 0,282$). Na S24, houve redução do iHS4 (média iHS4 = 6,5; $p < 0,001$). Na S52, a média do iHS4 foi de 4,7 ($p < 0,001$) e HISCR ainda foi alcançado em 76,7% ($n = 23/30$) dos pacientes. Entre o momento inicial e a S52, a DLQI e a EVA da dor passaram de um valor médio de 15,4 para 10,5 ($p = 0,001$) e de 4,4 para 1,8 ($p < 0,001$), respectivamente.

Nas primeiras 16 semanas, para controlar com sucesso a atividade inflamatória da HS, foram empregados tratamentos adjuvantes, transitórios, em 72% dos casos ($n = 26$). Durante o período restante, terapêutica adjuvante foi necessária em 20 pacientes para controlar os episódios de crise.

Avaliando as diferenças entre os pacientes estadiados como Hurley II e III ([tabela 2](#)), 82% ($n = 9$) dos pacientes do sexo masculino foram classificados como Hurley III, enquanto 48% ($n = 12$) do sexo feminino apresentaram essa gravidade ($p = 0,044$). No momento inicial, os pacientes Hurley II tendiam a apresentar média da gravidade da doença menor (média iHS4: 13,7 vs. 18,8; $p = 0,085$) com número significativamente menor de fístulas de drenagem (2,0 vs. 3,9; $p = 0,002$). Embora ambos os grupos tenham demonstrado melhora da HS com o tratamento, controle significativamente melhor da atividade da doença na S52 foi observado em pacientes Hurley II (iHS4: 1,3 vs. 7; $p = 0,003$). Da mesma maneira, a resposta ao adalimumabe medida pelo HISCR na S16 e S52 foi superior na S16 e similar na S52 em pacientes Hurley II (S16: 93% vs. 61,9%; $p = 0,051$; S52: 83,3% vs. 72,2%; $p = 0,669$).

Considerando a última avaliação clínica de todos os pacientes, 78% ($n = 28$) mostraram redução de pelo menos 50% de seu iHS4 no momento inicial ($p < 0,001$). No grupo que não obteve tal resposta ($n = 8$), metade apresentou mais de cinco fístulas de drenagem no momento inicial, e dois pacientes trocaram de tratamento biológico.

Ensaio clínico mostraram que o adalimumabe é tratamento eficaz para HS moderada a grave em pacientes com

resposta inadequada aos tratamentos convencionais,⁶⁻⁸ com taxas de HISCR variando de 40% a 60% em monoterapia.^{4,6,8,9} Nossos resultados mostraram superioridade em termos de escore alcançado na escala HISCR nas S12/16, S24 e S52 quando comparados aos ensaios clínicos PIONEER I e II e ao estudo multicêntrico de Marzano et al.^{4,6-8} Os melhores resultados (75% de HISCR na S16) foram associados ao uso de terapêuticas intralésionais e sistêmicas adjuvantes. Acredita-se que isso pode ser uma medida necessária na prática diária para reduzir ainda mais a inflamação e a dor em casos especialmente graves, auxiliando a ação do adalimumabe. Além disso, como crises ainda podem ser observadas em pacientes recebendo monoterapia com adalimumabe, terapias adjuvantes podem ser necessárias para otimizar o tratamento.

Os resultados deste estudo mostraram resposta maior ao adalimumabe em pacientes Hurley II quando comparados aos pacientes Hurley III, especialmente observável na redução média do escore da iHS4. Além disso, o atraso no diagnóstico de HS foi maior no grupo Hurley III. Esses achados seguem a tendência na hipótese da "janela de oportunidade", que postulou relação inversa entre a duração da HS e/ou atraso no diagnóstico e a eficácia do adalimumabe.^{4,9,10} Foi sugerido que iniciar o adalimumabe precocemente, quando a HS é caracterizada por lesões reversíveis, tem o potencial de evitar a progressão da doença, o desenvolvimento de fístulas e deformidades permanentes.^{4,10} Os pacientes Hurley III apresentam quadro clínico mais grave, o que pode justificar menor eficácia do adalimumabe. Os achados do presente estudo destacam ainda a importância do diagnóstico precoce para o tratamento eficaz, evitando a evolução natural da HS.

Em conclusão, o adalimumabe é tratamento útil e eficaz para a HS, embora acredite-se que seu uso em monoterapia possa não ser suficiente para o controle ideal em alguns pacientes. O presente estudo apoia a necessidade de um tratamento proativo, ressaltando a importância do encaminhamento precoce, do uso precoce de adalimumabe e do benefício de terapias adjuvantes em pacientes em uso de adalimumabe. Ressalta-se que as evidências da avaliação na prática diária ainda são escassas, e mais estudos devem ser realizados para propiciar a formulação de diretrizes terapêuticas baseadas em evidências mais adequadas.

Suporte financeiro

Os autores não receberam suporte financeiro para a pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

Contribuição dos autores

José Miguel Neves: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Nélia Cunha: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta pro-

Tabela 1 Caracterização epidemiológica e clínica dos pacientes com HS tratados ou não com adalimumabe

Características	Pacientes tratados com adalimumabe (n = 36)	Pacientes não tratados com biológicos (n = 147)	Significância estatística
Prevalência do sexo feminino, n (%)	25 (69,4%)	101 (68,7%)	0,981
Início da HS (anos) ^a	27,7	24,7	0,192
Atraso no diagnóstico (anos) ^a	8,0	10,8	0,151
Número de comorbidades ^a	3,8	3,4	0,206
Número de locais afetados ^a	3,5	2,7	0,003
IMC ^a	29,3	28,3	0,35
História passada/presente de tabagismo, n (%)	26 (72,2%)	95 (64,6%)	0,558
iHS4 inicial ^a	16,7	4,1	< 0,001
Estágio de Hurley ^a	2,6	1,7	< 0,001
DLQI inicial ^a	15,4	10,4	0,001

IMC, índice de massa corporal; HS, hidradenite supurativa.

^a Os dados são apresentados como média.

Tabela 2 Caracterização clínica e resposta terapêutica dos grupos com HS Hurley II e Hurley III

	Hurley II	Hurley III	Significância estatística (p < 0,05)
Número de locais afetados	3,1	3,9	0,121
Início da HS (anos) ^a	29,1	26,7	0,595
Atraso no diagnóstico (anos) ^a	6,7	8,9	0,508
iHS4 inicial (n = 36) ^a	13,7	18,9	0,085
Número inicial de fístulas de drenagem (n = 36) ^a	2,0	3,9	0,002
S16 iHS4 (n = 36) ^a	3,8	9,6	0,038
S24 iHS4 (n = 33) ^{a,b}	1,2	10,4	< 0,001
S52 iHS4 (n = 30) ^{a,c}	1,3	7	0,003
S52 número de fístulas de drenagem (n = 30) ^{a,c}	0,1	1,9	0,002
S16 HISCRC (n = 36) ^a	93,3% (n = 14)	61,9% (n = 13)	0,051
S52 HISCRC (n = 30) ^c	83,3% (n = 10)	72,2% (n = 13)	0,669
S52 somente Adalimumabe (n = 30)	41,7% (n = 5)	27,8% (n = 5)	0,461

^a Os dados são apresentados como média.

^b n = 33 – dois pacientes foram avaliados apenas na S16 e um teve o tratamento com adalimumabe descontinuado por falha primária.

^c n = 30 – dois pacientes tiveram sua última avaliação na S24 e um teve o tratamento com adalimumabe descontinuado por falha secundária.

pedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

André Lencastre: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Joana Cabete: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver potencial conflito de interesses em relação à pesquisa, autoria e/ou publicação desse artigo.

Referências

1. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al., Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:19–31.
2. Maarouf M, Clark AK, Lee DE, Shi VY. Targeted treatments for hidradenitis suppurativa: a review of the current literature and ongoing clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:441–9.
3. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2017;318:2019–32.

4. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Moltrasio C, Dapavo P, Micali G, et al. Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. *Br J Dermatol.* 2020;184:33–40.
5. Garg A, Neuren E, Cha D, Kirby JS, Ingram JR, Jemec GBE, et al. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:366–76.
6. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, Gniadecki R, Foley AR, Lynde C, et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:60–9.
7. Jemec GBE, Okun MM, Forman SB, Gulliver WPF, Prens EP, Mrowietz U, et al. Adalimumab medium-term dosing strategy in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: integrated results from the phase III randomized placebo-controlled PIONEER trials. *Br J Dermatol.* 2019;181:967–75.
8. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med.* 2016;375:422–34.
9. Bettoli V, Manfredini M, Calamo G, Forconi R, Bencivelli D, Mantovani L, et al. Long-term adalimumab treatment of hidradenitis suppurativa: Results and practical insights from a real-life experience. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12737.
10. Martorell A, Caballero A, González Lama Y, Jiménez-Gallo D, Lázaro-Serrano M, Miranda J, et al. Manejo del paciente con hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:32–42.

José Miguel Neves *, Nélia Cunha ,
 André Lencastre 
 e Joana Cabete 

Departamento de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

*Autor para correspondência.

E-mail: josemoneves@gmail.com (J.M. Neves).

Recebido em 21 de setembro de 2021; aceito em 22 de dezembro de 2021

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.09.001>
 2666-2752/ © 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Tratamento da psoríase pediátrica com antagonistas do TNF – série de casos de centro único na prática diária^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele¹ e cerca de 30% são de pacientes pediátricos.¹ Isso impacta não apenas as próprias crianças, mas também seus pais e cuidadores, afetando sua qualidade de vida.² A maioria dos casos é de pequena gravidade e se beneficia de terapia tópica.³ Entretanto, quando os casos são não responsivos ou mais graves, podem exigir tratamentos sistêmicos, incluindo fototerapia, agentes convencionais (acitretina, metotrexato e ciclosporina) ou biológicos.^{4,5} A terapia com agentes biológicos representa uma nova e preciosa opção terapêutica para pacientes pediátricos, embora os dados sobre sua eficácia e segurança sejam escassos, pois a maioria dos ensaios clínicos disponíveis é realizada em pequenas populações de estudo e em formas menos graves da doença. Daí a importância de fornecer informações sobre experiências da prática diária sobre psoríase pediátrica tratada com agentes biológicos. Atualmente, o uso de antifatores de necrose tumoral (TNF)-

-α (adalimumabe e etanercepte) foi aprovado para crianças a partir de 4 e 6 anos de idade, respectivamente; o anti-interleucina (IL) 12/23 (ustequinumabe) para pacientes a partir de 6 anos,^{6–8} e anti-IL-17 (secuquinumabe e ixequizumabe) em crianças a partir de 6 anos de idade.^{9,10} Na Itália, apenas os agentes anti-TNF-α são reembolsáveis pelo Sistema Nacional de Saúde, enquanto o ustequinumabe e os anti-IL-17 estão aguardando liberação do reembolso. Aqui, relatamos a experiência na prática diária do uso de biológicos reembolsáveis para pacientes pediátricos com psoríase encaminhados à Unidade de Psoríase do Hospital Federico II, Nápoles, de setembro de 2018 a setembro de 2020. Os critérios de inclusão no estudo retrospectivo foram: i) psoríase em placas moderada a grave (definida como PASI > 10 e/ou ASC > 10 e/ou DLQI > 10) diagnosticada pelo menos um ano antes da inclusão; ii) idade < 18 anos; iii) período de *washout* maior ou igual a quatro semanas para terapias sistêmicas (tratamento com UV incluído) e maior ou igual a duas semanas para terapias tópicas; iv) indivíduos iniciando tratamento biológico (adalimumabe ou etanercepte, original ou biossimilar).

O tratamento foi feito em dosagem pediátrica, com base no peso corporal do paciente. No momento base foram coletados: i) dados pessoais e demográficos; ii) duração e localização da psoríase; iii) presença de artrite psoriática (AP) e duração; iv) comorbidades; v) terapias sistêmicas anteriores; vi) gravidade da psoríase utilizando o Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) e a Área de Superfície Corporal (ASC); vii) escore no Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) de pacientes e cuidadores; viii) exames de sangue (hemograma, transaminases, creatinina, azotemia, glicemia, velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa, níveis de colesterol e triglicérides, eletroforese de proteínas) foram registrados. Em cada consulta

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2021.10.009>

☆ Como citar este artigo: Megna M, Fabbrocini G, Gallo L, Ruggiero A, Camela E, Ocampo-Garza SS, et al. Treatment of pediatric psoriasis with TNF-antagonists: a real-life single-center case series. *An Bras Dermatol.* 2022;97:819–22.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, University of Naples Federico II, Nápoles, Itália.