

Uso do Adalimumabe no Tratamento de Hidradenite Supurativa

Adalimumab Use in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa

Resumo

Introdução

A hidradenite supurativa é uma doença cutânea supurativa crônica e recorrente, com incidência de 6 casos registrados para cada 100.000 pessoas por ano. O adalimumabe é uma medicação aprovada e com indicação em bula para o tratamento.

Objetivos

O presente trabalho atenta-se na relação do adalimumabe no tratamento da hidradenite supurativa, mostrando o impacto na melhora da doença.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Na elaboração deste trabalho foi feito o planejamento de revisão da literatura, por meio da coleta de periódicos que possibilitassem uma melhor pesquisa sobre o assunto abordado, onde foi encontrado artigos nas bases de dados do PubMed, Science Direct e Google Scholar que serviram para facilitar a filtragem do assunto estudado.

Resultados

A avaliação da eficácia do adalimumabe foi feita com ensaios controlados e com uso de placebo, onde a resposta clínica demonstrou que o uso se torna mais eficiente que o placebo no tratamento da doença.

Conclusões

Por meio das análises fornecidas nessa revisão evidenciou-se que o adalimumabe é uma opção de tratamento segura para pacientes com hidradenite supurativa com níveis de moderada a grave, onde apresentou resposta clínica satisfatória para população em qualquer estágio Hurley e redução significativa das lesões.

Abstract

Hidradenitis suppurativa is a chronic, recurrent, suppurative skin disease with an incidence of 6 cases per 100,000 people per year. Adalimumab has become the only approved and labeled medication for its treatment. The aim of this study is to verify the relationship between adalimumab and the treatment of hidradenitis suppurativa. In this study, a literature review was planned, by collecting journals which would allow better research on the subject, by finding articles in PubMed, Science Direct and Google Scholar databases. The efficacy was evaluated using controlled trials and placebo. Clinical response showed that adalimumab is more efficient than placebo in treating the disease. It is clear and safe that treatment option for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa, where it showed a satisfactory clinical response for any population with Hurley stage and a significant reduction of lesions.

Autora/Orientador



Alice Tuanne Rezende Marques
Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil



Byron José Figueiredo Brandão
Professor – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Adalimumabe. Hidradenite Supurativa.
Tratamentos. Segurança.

Keywords

*Adalimumabe. Hidradenitis Suppurativa.
Treatments. Safety.*

INTRODUÇÃO

A hidradenite supurativa (HS) apresenta-se como uma doença cutânea supurativa crônica e recorrente na população, a mesma é caracterizada por nódulos dolorosos e abscessos que quando rompidos levam o enfermo a uma dor significativa com a formação de um canal anormal ou uma fístula que permite a saída de exsudado, podendo ser cicatrizado. Apresenta uma grande variabilidade chegando a 8% de prevalência que pode variar conforme a natureza do estudo. Sua incidência é de 6 casos registrados para cada 100.000 pessoas por ano ^(1,2).

A HS se estabelece no folículo piloso com manifestação apresentam lesões dolorosas, profundas e inflamadas nas áreas de suporte da glândula apócrina do corpo, em especial nas axilas, inguinais e anogenitais. Os esteroides sexuais influenciam na evolução da doença, que predomina em mulheres e sofre agravo perimenstrual. Podem ocorrer mais de duas vezes durante seis meses da doença, onde o primeiro diagnóstico é feito através da recorrente lesões como nódulos, abscessos e cicatrizes nos últimos seis meses envolvendo as áreas descritas. Além destes, outros critérios estão associados como a história familiar ⁽¹⁻⁴⁾.

O quadro 1 mostra como é classificada os estágios da HS bem como os parâmetros de severidade de Hurley, aos quais servirão de guia devido a sua praticidade e didática.

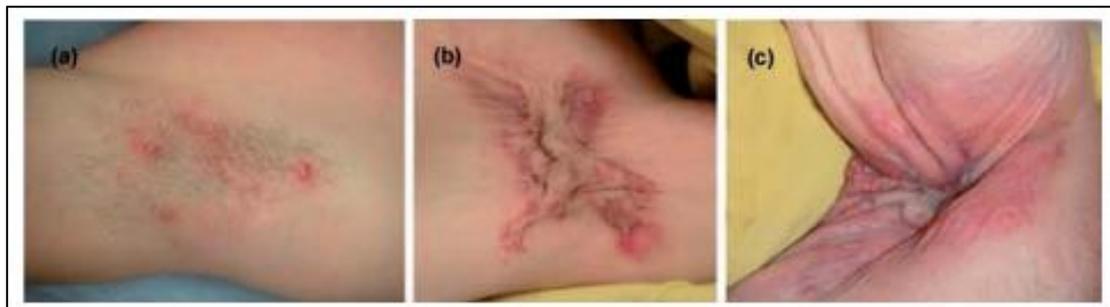
Tabela 1 - Classificação dos estágios de severidade pelos critérios de Hurley para HS.

Classificação de Hurley	
Estágio I	Formação de abscessos, único ou múltiplos, sem fístulas e cicatrização.
Estágio II	Abscesso recorrente, único ou múltiplos, separados, com formação de túnel/cicatriz
Estágio III	Envolvimento difuso ou quase-difuso, de múltiplas vias interligadas e abscessos na área completa.

Fonte: *Adaptado de Magalhaes, Rivitti-Machado, Duarte, Souto, Nunes, Chaves, et al* ⁽⁴⁾.

Hurley classifica a doença por meio de características como cicatrizes e fístulas, e não de forma quantitativa, podendo ser analisada em três estágios. Por esse motivo, não são adequadas para o monitoramento eficaz das intervenções nos ensaios clínicos. A Figura 1 mostra as diferentes classificações de Hurley ⁽⁴⁻⁶⁾.

Figura 1 - Classificação de Hurley I (a), Hurley II/III (b) e Hurley III (c).



Fonte: Van Rappard ⁽⁷⁾.

No estágio I é comum afetar 68% dos pacientes, enquanto que 28% são acometidos pelo estágio II e o estágio III com 4% dos pacientes. Sartorius foi quem desenvolveu os critérios de forma mais detalhada e dinâmica da gravidade da doença, onde o parâmetro de maior relevância na pontuação é dado pela contagem dos nódulos e das fístulas, outra ferramenta importante que também é utilizada é a avaliação global médica ^(2,4,8,9).

Embora a etiologia da HS ainda seja incompletamente compreendida, é sabido que a hiperqueratinização dos folículos causa oclusão folicular e subsequente rotura e inflamação, onde o Fator de Necrose Tumoral (TNF)- α é o principal causador deste processo inflamatório em que a concentração de TNF- α é significativamente mais elevada no soro e na pele dos pacientes acometidos pela doença em comparação com os voluntários saudáveis. Outras citocinas pró-inflamatórias também são encontradas na pele lesional por hidradenite supurativa que tem níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias, como é o caso da interleucina (IL)-1 β e a IL-10, quando comparadas com a pele saudável e as placas psoriásicas ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado com especificidade para o TNF-alfa solúvel e transmembrana. O adalimumabe tornou-se uma medicação aprovada e com indicação em bula para o tratamento da HS ^(4,13).

Várias doenças estão interligadas a HS como a síndrome da oclusão folicular, doenças autoinflamatórias como síndromes SAPHO, PASH e PAPASH e síndromes genéticas, como síndrome de Down e KID. Também se associa com frequência à doença inflamatória intestinal e às espondiloartropatias. Além dessas, condições psiquiátricas, como depressão e ideação suicida também são altamente recorrentes em portadores dessa doença ⁽⁴⁾.

O objetivo dos tratamentos clínicos é justamente controlar a inflamação e infecções intercorrentes, evitar progressão para estádios avançados com fibroses e cicatrizes e acometimento de áreas extensas e múltiplas, além de melhorar a qualidade de vida, principalmente em relação à dor e à secreção. A preparação para o procedimento cirúrgico pode diminuir a inflamação e delimita a lesão, podendo tratar quadros sindrômicos associados a doenças como síndromes autoinflamatórias e doença inflamatória intestinal ^(4,14).

Diante do exposto, este trabalho busca verificar a relação que o adalimumabe tem no tratamento de HS bem como abordar resultados da sua reposição, mostrando o impacto na melhora da doença.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Na elaboração deste artigo foi feita a revisão da literatura, além de examinar melhor o assunto abordado, por meio da coleta, sumarização e identificação das lacunas que possibilitassem uma melhor pesquisa sobre o assunto estudado.

Para a estratégia de busca foram definidos os critérios de inclusão como: trabalhos completos ou curtos e disponíveis nos anais online de periódicos científicos com título ou resumo, dando preferência a trabalhos mais recentes em diferentes línguas para uma melhor abrangência dos resultados encontrados, porém foram encontrados trabalhos em um período de 2010 a 2020. Onde foram utilizados como fonte de pesquisa artigos, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso que pudessem varrear as chaves de busca: “adalimumabe”, “hidradenite supurativa”, “tratamentos” e “segurança”. Tais buscas foram empregadas nas bases de dados

científicas como é o caso do PubMed, Science Direct e Google Scholar que serviram para facilitar a filtragem dos artigos. Para os critérios de exclusão incluíam: indisponibilidade para download completo do trabalho ou que apresentassem uma abordagem/modelo repetido. O presente trabalho atingiu um total de 11 artigos através do período proposto, onde deste total selecionado, 4 encontravam-se na base de dados PubMed, 6 na base de dados Google Scholar e 1 na base de dados do Science Direct sem a repetição de periódicos selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados vários cenários onde foram realizados os estudos que fornecem estimativas de prevalência ou incidência de diferentes períodos em que foram aplicados diagnósticos que encaminharam no que diz respeito a variabilidade da prevalência da HS ⁽¹⁵⁾.

O TNF α está diretamente envolvido na patogênese da HS, em que as concentrações circulantes são mais elevadas nos doentes do que nas pessoas saudáveis, porém não existe uma correlação com a gravidade da mesma, além disso foi encontrado níveis mais elevados de TNF α em pele lesional e perilesional de doentes quando comparado as de pessoas saudáveis, tendo assim, uma correlação positiva com magnitude da doença classificada nas fases de Hurley. Isso se deve justamente porque foi confirmada em 18 pacientes acometidos nos estágios de Hurley III, onde a quantidade de TNF α foi notavelmente elevada ⁽³⁾.

O diagnóstico é clínico, sendo importante definir e localizar as lesões típicas, bem como sua ocorrência e cronicidade. As lesões da HS podem se apresentar em nódulos que são lesões elevados, palpáveis e infiltrados com tamanho maior que 1 cm, abscesso-símile que apresenta uma lesão dolorosa, com flutuação e diâmetro maior que 1 cm, túnel que apresenta uma massa longitudinal, elevada, dolorosa, de comprimento e profundidade variável apresentando também secreção fluida. A localização típica dessas lesões é em regiões axilares, inguinais, infra e intermamárias e glútea. Caso haja dúvidas acerca do diagnóstico, pode ser feito exames

complementares como biópsia e cultura das lesões, onde a ultrasonografia contribui também para a caracterização das lesões e programação cirúrgica, bem como no acompanhamento pós-cirúrgico caso haja suspeita de recidivas ^(4,16).

O tratamento ajuda na redução da extensão fazendo com que a doença progrida para estágios mais amenos. Nos estágios de Hurley I é utilizado medicamentos tópicos, já os na terapia sistêmica o tratamento tópico pode ser insatisfatório. Além disso, algumas recomendações podem influenciar na melhora das lesões e evitar um agravamento da situação como é o caso da correta higienização local, evitando o contato nas lesões sem a prévia higienização das mãos, evitar o uso de roupas sintéticas e apertadas e também evitar o uso de tabaco e outras drogas. Tais recomendações são mostradas de forma resumida no quadro 2 ⁽⁵⁾.

Tabela 2 - Recomendações gerais para o tratamento de HS.

<p>Medidas não farmacológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Educação e apoio; • Reduzir o calor, a transpiração e fricção na área afetada Evitar uso de roupas apertadas; • Uso de curativos, se apropriado lavagem antisséptica; • Evitar alimentos lácteos; • Evitar o fumo; • Perder peso.
<p>Estágio de Hurley I</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina 1% (tópico); • Antibioticoterapia eventual de 7 a 10 dias: <ul style="list-style-type: none"> - Tetraciclina (doxiciclina, minociclina) - Amoxicilina • Clindamicina; • Gluconato de zinco; • Triancinolona intralesional; • Em casos de aparecimento de mais lesões em curto período de tempo ou lesões graves, recomenda-se tratamento preconizado para o estágio II.
<p>Estágio de Hurley II</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina + rifampicina por 3 meses ou dapsona; • Manutenção: tetraciclina ou dapsona; • Zinco via oral; • Cicatrizes/tratos sinusais: Abordagens cirúrgicas locais

	(excisão, deroofing, laser).
Estágio de Hurley III	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina + rifampicina; • Prednisona, triancinolona ou ciclosporina; • Anti-TNF-α e outros biológicos: Infliximabe, adalimumabe, Etanercepte; • Cirurgia.

Fonte: *Adaptado de Danby, Margesson* ⁽¹⁷⁾.

A avaliação da adalimumabe na HS é feita tanto com rótulo aberto como por ensaios controlados por placebo, onde as agências reguladoras definem qualquer diminuição de 50% do total das lesões. Dois estudos PIONEER mostraram eficácia que varia entre 41,8% e 58,9%, onde as concentrações séricas de adalimumabe de 40 mg administradas semanalmente foram igualmente fornecidas tanto para doentes com HS quanto para doentes com outras indicações ⁽³⁾.

O adalimumabe 40 mg foi avaliado semanalmente num ensaio prospectivo, aleatório, duplo-cego, placebo controlado, onde influenciou positivamente não só o resultado primário HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response), mas também a dor e produtividade do trabalho. Sendo recomendado como opção em doentes com HS de moderada a grave que não reagiram ou foram intolerantes aos antibióticos orais. Inicialmente deve ser administrado 160 mg, na segunda semana 80 mg e depois da semana 4 em diante 40 mg. Após 16 semanas não for alcançado uma resposta clínica com HiSCR, outras modalidades devem ser levadas em consideradas ^(2,18,19).

Para os estudos na fase III, chamados de PIONEER I e PIONEER II, mostraram-se eficientes e superior ao placebo a partir da semana 12, onde o desfecho primário foi o HiSCR. Selecionou-se 307 pacientes no PIONEER I, onde 154 destinados para placebo e 153 para adalimumabe, já no PIONEER II, foram selecionados 326, onde 163 foram destinados para o placebo e 163 para adalimumabe. Os resultados mostraram que o HiSCR na semana 12 foi significativamente maior para pacientes randomizados para adalimumabe, ou seja, no PIONEER I obtiveram cerca de 41,8% para adalimumabe contra 26,0% do placebo com ($p=0,003$), já no PIONEER II obtivemos 58,9% para adalimumabe contra 27,6% do placebo com ($p<0,001$). O que se pode concluir é que o tratamento mostrou resultados clinicamente significativos comparado aos ensaios com placebo em 12 semanas ^(2,4,17).

Já na semana 36 a obtenção de HiSCR foi a maior observada para todos os pacientes que receberam o medicamento tanto no PIONEER I (43,8%) quanto no PIONEER II (47,1%) quando comparado ao grupo placebo que obteve 26,5% no PIONEER I e 41,5% no PIONEER II, mostrando que os pacientes que tiveram diminuição de eventos infecciosos relacionados ao tratamento de adalimumabe foi maior comparado ao grupo placebo ^(4,20).

As aplicações clínicas do adalimumabe são dos mais variados tipos sendo indicado como opção de tratamento biológico para uma gama de doenças auto-imunes como é o caso colite ulcerosa em adultos e da doença de Crohn, já na Reumatologia o adalimumabe é utilizado há mais de 10 anos no tratamento de artrite reumatoide. Sua eficácia clínica também é notória em enfermos com espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com a entesite. Na dermatologia o adalimumabe também é utilizado no tratamento de psoríase, psoríase em placas e HS em adultos e adolescentes acima de 12 anos ^(2,3,14).

A segurança a longo prazo no tratamento de HS com adalimumabe ainda é limitada, onde tais dados de segurança são provenientes da medicação administrada em um período de até 36 semanas e também de um período de 4 anos, onde esses dados são resumidos e assim incluídos em um estudo que demonstre se existe uma predisposição para eventos adversos entre enfermos com HS com a categoria de bloqueadores de TNF ⁽³⁾.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio das análises fornecidas nessa revisão torna-se evidente que as opções de tratamento aqui descritas para enfermos com HS nos níveis de moderado a grave são seguras. Onde é necessário melhorar os nossos conhecimentos acerca da segurança dos mesmos através de um acompanhamento mais atento e de estudos maiores.

As opções atualmente estudadas são oriundas de estudos recentes e baseados em um número limitado de casos. Adalimumabe é o principal indicado em bula para o seu tratamento onde mostrou-se ser eficaz comparado a outros placebos, tornando-se assim, uma alternativa importante para o mediante estabelecimento de alguns critérios como verificação da efetividade do mesmo. A terapia baseia-se na avaliação dos componentes inflamatórios, bem como das cicatrizes e também da orientação por uma terapia baseada nas evidências, onde deve-se incluir não só a cirurgia, mas também o tratamento médico. Para as respostas clínicas, contagem de nódulos e abscesso e dor, a adalimumabe apresenta excelente resposta, além disso, seu uso apresentou boa resposta para os estágios de Hurley e redução significativa de lesões.

REFERÊNCIAS

1. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. [Internet] 2015 Jan [citado 2021 out. 10]; 29(4): 619-44. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.12966>
2. 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*. [Internet] 2016 Ago [citado 2021 out. 10]; 375(5): 422-34. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1504370>
3. Tzanetakou V, Stergianou D, Giamarellos-Bourboulis EJ. Long-term safety of adalimumab for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Expert Opin Drug Saf*. [Internet] 2020 Jan [citado 2021 out. 10]; 19(4): 381-93. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1734560>
4. Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, Souto R, Nunes DH, Chaves M, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. [Internet] 2019 Mar [citado 2021 out. 10]; 94 (2):7-19. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198607>
5. Maschietto AP, de Oliveira AE, Amurim AM, Ramos E, Pardi PC, dos Santos GA. Adalimumabe (HUMIRA®) no tratamento da Hidradenite Supurativa ativa moderada a grave para conter o avanço da doença prevenindo assim a progressão em neoplasias malignas. [Internet] Jul 2018 [Citado 2021 out. 11]; 1-388. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Adalimumabe_HidradeniteSupurativa_CP40_2018.pdf
6. Moul DK. Severe Hidradenitis Suppurativa Treated With Adalimumab. *Arch dermatol*. [Internet] 2006 Set [citado 2021 out. 11]; 142(9): 1110. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1001/archderm.142.9.1110>
7. Van Rappard DC. Biological and surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; [Internet] 2015 Out [citado 2021 out. 11]. Disponível em: <https://hdl.handle.net/11245/1.491297>
8. 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*. [Internet] 2019 Mar [Citado 2021 out. 11]; 181(5): 967-75. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.17919>
9. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. [Internet] 2012 Dec [Citado 2021 out. 12]; 157(12): 846-55. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00004>

10. Savage KT, Flood KS, Porter ML, Kimball AB. TNF- α inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Ther Adv Chronic Dis*. [Internet] 2019 Mai [Citado 2021 out. 12]; 10: 1-12. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1177/2040622319851640>
11. Ximenes BÁS, Junior LFFF, Terra TM, Ribeiro AMQ, Junqueira RF, Freire AS, et al. Quality of life assessment of patients with hidradenitis suppurativa using adalimumab: a pilot study. *Surg Cosmet Dermatology*. [Internet] 2019 Mar [Citado 2021 out. 13]; 11(3): 228-31. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/2655/265562715009/html/>
12. Rocha TOCD, Silva TCSD, Gonzalez AI, Louzada FCL, Junqueira ALA, Passos MP, et al. Tratamento de Hidradenite Supurativa com Adalimumabe: Relato de Caso / Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Adalimumab: Case Report. *Braz J Dev*. [Internet] 2020 Out [Citado 2021 out. 13]; 6(10): 78890-8. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n10-355>
13. da Silva LV, Teixeira HLP, de Souza BOR, de Carvalho NdPF, de Oliveira Arruda M, de Andrade Oliveira MAC, et al. Abordagem terapêutica da Hidradenite Supurativa. *Revista Científica UNIFAGOC - Saúde*. [Internet] 2021 Mar [Citado 2021 out. 14]; 5(2): 30-8. Disponível em: <https://revista.unifagoc.edu.br/index.php/saude/article/viewFile/642/604>
14. Narla S, Lyons AB, Hamzavi IH. The most recent advances in understanding and managing hidradenitis suppurativa. *F1000Research*. [Internet] 2020 Ago [Citado 2021 out. 14]; 9:1049. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.12688/f1000research.26083.1>
15. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. [Internet] 2016 Fev [Citado 2021 out. 14]; 17(3): 343-51. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/s11154-016-9328-5>
16. Pacheco LMS, Pacheco MCS, Lobão LHLB, Camara PHZ, Napoli ALG. Tratamento cirúrgico de hidradenite supurativa complexa: relato de caso / Surgical treatment of complex suppurative hydradenitis: case report. *BJHR*. [Internet] 2021 Mai [Citado 2021 out. 15]; 4(3): 10764-73. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n3-092>
17. Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. [Internet] 2010 Out [Citado 2021 out. 15]; 28(4): 779-93. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863510001221>
18. Liu M, Degner J, Georgantas RW, Nader A, Mostafa NM, Teixeira HD, et al. A Genetic Variant in the BCL2 Gene Associates with Adalimumab Response in Hidradenitis Suppurativa Clinical Trials and Regulates Expression of BCL2. *J Invest Dermatol*. [Internet] 2020 [Citado 2021 out. 16]; 140(3): 574-82.e2. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.152>

- 19.** Kanni T, Argyropoulou M, Spyridopoulos T, Pistiki A, Stecher M, Dinarello CA, et al. MABp1 Targeting IL-1 α for Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa Not Eligible for Adalimumab: A Randomized Study. *J Invest Dermatol.* [Internet] 2018 [Citado 2021 out. 16]; 138(4): 795-801. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.030>
- 20.** Zee HH, Longcore M, Geng Z, Garg A. Weekly adalimumab treatment decreased disease flare in hidradenitis suppurativa over 36 weeks: integrated results from the phase 3 PIONEER trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* [Internet] 2020 Mai [Citado 2021 out. 16]; 34(5): 1050-6. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.16023>