



REVISÃO INTEGRATIVA DE DADOS SOBRE O IMUNOBIOLOGICO ADALIMUMABE E SUAS AÇÕES FARMACODINÂMICA E CINÉTICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES

ALBERTO ANDRADE LEITE; ITAMAR SOUZA DE OLIVEIRA JUNIOR

RESUMO

Introdução: O biofármaco adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), desenvolvido a partir de inovações biotecnológicas em células de ovário do hamster chinês (*Cricetulus griseus*). É indicado no tratamento clínico de algumas comorbidades infecciosas autoimunes, a exemplo da hidradenite supurativa, singularmente ou associado com outras medicações. **Objetivo:** Identificar na literatura artigos relatando o uso do adalimumabe, utilizado na regressão e cura de doenças infecciosas, as quais os tratamentos convencionais não apresentaram respostas positivas, a exemplo, dos casos moderados e graves da hidradenite supurativa. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura integrativa de dados abordando as características do adalimumabe e sua utilização no tratamento de uma série de doenças autoimunes sem respostas aos tratamentos convencionais. Os artigos escolhidos, integram plataformas como: PubMed; Scielo; Biblioteca Bireme, legislações oficiais e livros referentes ao tema. Para a construção da revisão literária integrativa foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão de acordo com o objetivo. **Resultados:** Foram examinados 35 artigos e documentos, desses, 11 foram excluídos totalmente por não estarem dentro dos critérios de inclusão estabelecidos. Dos 24 artigos e documentos restantes, foram aceitos 12 artigos para compor a tabela dos resultados e discussões e os artigos e documentos restante auxiliaram nas referências textuais. **Conclusão:** Atualmente os biofármacos se tornaram uma grande fonte de inovação da indústria de pesquisas médicas farmacêuticas e o adalimumabe têm se apresentando como uma possibilidade medicamentosa sustentável complementar quando associado a outras já utilizadas para o tratamento de doenças infecciosas autoimunes, a exemplo da hidradenite supurativa (acne invertida).

Palavras-chave: Medicamento Imunobiológico; Adalimumabe; Comorbidade; Infecção das Glândulas Sudoríparas Apócrinas; Medicamento Sustentável Complementar.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos, biofármacos ou imunobiológicos, ao contrário dos medicamentos produzidos por síntese química, são desenvolvidos por biossínteses. Na atualidade, esses medicamentos representam uma fonte de inovação promissora das indústrias farmacêuticas, viabilizando a solução para inúmeras comorbidades infecciosas autoimunes, até então não tratadas eficazmente com as terapias tradicionais. Na elaboração fármaco-química desses medicamentos, são utilizadas técnicas, a exemplo da manipulação de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante e a utilização dos hibridomas (linhagens celulares desenvolvidas para produzir um anticorpo desejado em grande quantidade), entre outras inovações biotecnológicas. (BRITTO, 2012; REIS *et al*, 2010).

Com o DNA recombinante elaboram-se ensaios, os quais permitem alterar a constituição genética das células, iniciando com a modificação estrutural de uma célula

eucarionte extraída de cobaias murínicas, a exemplo das células extraídas de ovários (CHO) de Hamster Chinês, ou ainda a partir da modificação genética em procariontes, como as leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*) e bactérias (*Escherichia coli*). As técnicas foram desenvolvidas utilizando processos de conservação, replicação e purificação em condições ideais de crescimento em biorreatores, atingindo a produção da proteína heteróloga ou, proteína recombinante. O medicamento imunobiológico finalizado é injetado no humano e chega ao sítio pretendido (células doentes), onde manifestará a ação terapêutica, poupando o máximo de células saudáveis em um sistema. Já na técnica dos hibridomas, são utilizados anticorpos monoclonais derivados de um único clone de linfócitos B com atividade contra um epítipo de um determinado antígeno, ou seja, células híbridas é a fusão de células selecionadas extraídas do baço de camundongos imunizados com antígenos a células de mieloma (plasmócitos), produzindo o anticorpo desejado em grande quantidade. (BRITTO, 2012; REIS *et al*, 2010).

Em um conceito geral, os biofármacos em sua maioria são produzidos por biossíntese em células vivas, utilizando-se de cultura de organismos geneticamente modificados (os chamados OGMs). Portanto, os estudos que utilizam a expressão em proteínas heterólogas, a exemplo das extraídas de CHO, apresentam maior vantagem em relação às técnicas utilizando-se de leveduras e bactérias. Isto ocorre devido aos processos pós-traducionais (glicosilação de proteínas), além de apresentar semelhança aos processos proteicos que ocorrem em proteínas humanas normais, além da facilidade de se trabalhar com meios de cultura para se obter a purificação da proteína. Temos como exemplo, a utilização do meio de cultura de soro fetal bovino, que propicia facilidade ao crescimento celular e atenuação nos custos durante o processo. Também apresenta a facilidade do cultivo em biorreator em suspensão, além das técnicas bem estabelecidas de transfecção e clonagem. (KLUG *et al*, 2010). A desvantagem desde processo só diz respeito a dinâmica mais laboriosa em relação as metodologias de modificações genéticas utilizando bactérias e leveduras, a exemplo da *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR), ressaltando que ambas as técnicas implicam em alto custo para serem produzidas. (KLUG *et al*, 2010; PRIVATO *et al*, 2020; ELLIS, 2012). A expressão heteróloga em células de mamíferos pode ser estável, quando DNA recombinante se integra ao cromossomo da célula hospedeira tornando-a permanente ou transiente, porém quando o DNA recombinante não se integra ao cromossomo da célula hospedeira, a expressão tornando-se temporária por dias ou semanas. (KLUG *et al*, 2010).

O foco de todo trabalho no desenvolvimento dos biofármacos é pensado para atender e dar maior suporte a saúde humana. Eles são utilizados para diversas aplicações e produtos na medicina, a exemplo das vacinas preventivas e terapêuticas, do desenvolvimento de substâncias terapêuticas de base biotecnológica, a exemplo das proteínas recombinantes, anticorpos monoclonais para uso terapêutico e versões recombinantes de hemoderivados, além de reagentes e *kits* utilizados em diagnósticos de análises clínicas. (BRITTO, 2012; PRIVATO *et al*, 2020).

Exemplificando a produção dos imunobiológicos, temos o adalimumabe, o qual é um anticorpo monoclonal humano recombinante expresso em células CHO, anti-fator TNF-alfa. A ação química/biológica desde medicamento ocorre quando há ligação específica ao TNF-alfa, neutralizando sua função inflamatória, ou seja, sua interação com os receptores TNF, p55 e p75 da superfície celular, além de modular as respostas biológicas induzidas ou reguladas por ele, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão *ELAM-1*, *VCAM-1* e *ICAM-1* responsáveis pela migração (diapedese), leucocitária. É indicado em terapias isolada ou associado com outras medicações utilizadas em diversas comorbidades, a exemplo da artrite idiopática juvenil poliarticular, da artrite relacionada com entesite, da psoríase pediátrica em placas e em doença de Crohn pediátrica, de acordo com cada caso

diagnosticado, inclusive no tratamento farmacológico da hidradenite supurativa (HS), ou, acne invertida, a qual é reconhecida como uma doença devastadora para seus portadores, portanto, a utilização deste imunobiológico no tratamento da HS e outras doenças autoimunes, tem sido promissor. A de ressaltar que a clínica médica especializada, fez uso de outros imunobiológicos, a exemplo de infliximabe, porém não obteve sucesso farmacorapêutico desejados. (FREW, 2020; KIMBALL *et al*, 2015; JEMEC, 2012; JEMEC *et al*, 2014; ABBVIE, 2023; OBADI *et al*, 2009; TORRES *et al*, 2010).

A HS está associada a distúrbios endócrinos, anormalidades imunológicas e hereditariedade (susceptibilidade genética), causando processos inflamatórios leves, moderados ou graves. Atinge glândula sudoríparas responsáveis pela transpiração nos humanos, porém às apócrinas das regiões axilares, perianal, aureola das mamas e genital, são as mais afetadas. As glândulas apócrinas iniciam suas atividades na puberdade e é neste período que poderá dar indícios manifestando a predisposição a HS. Outras opções de manifestações ou agravamento da doença na população com predisposição, é o uso incorreto de produtos cosméticos destinados a hidratação da pele, adesão à maus hábitos de higiene pessoal, além do uso de produtos depilatórios. É importante ressaltar, que a manifestação da HS apresenta maior prevalência de casos em mulheres (ELLIS, 2012; SILVA JÚNIOR *et al*, 2016; REVUZ, 2009; KAGAN *et al*, 2005; SCHMITT *et al*, 2012).

Em seu desenvolvimento em casos leves, moderados e graves, a HS poderá apresentar nódulos subcutâneos com formação de abscessos, ou com sua evolução, fistulas, cravos, fibrose, contraturas dérmicas e endurecimento da pele, manifestando sensação de dor, alta sensibilidade no local, além do odor, sintomas que prejudicam na qualidade de vida. (FREW, 2020; ALIKHAN *et al*, 2009). A forma aguda da doença, envolvendo casos leves e a abordagem profilática é a combinação de antibióticos em cremes tópicos, porém na maioria dos casos quanto se cessa o uso desses cremes, ocorre a reincidência de irritação da pele e da doença. (ELLIS, 2012). Na forma crônica envolvendo casos moderados e graves, apresenta protuberâncias epidérmicas graves e inviabiliza as diversas opções de terapêuticas empregadas nos casos leves e uma das opções adotadas para os tratamentos, são intervenções cirúrgicas. (FARDET *et al*, 2007; OBADI *et al*, 2009; GEE *et al*, 2000; DANBY *et al*, 2010; VELASCO *et al*, 2009).

As queixas mencionadas anteriormente sobre a HS, ganham relevâncias semiológicas em relação a outras doenças que causam manifestações cutâneas, impulsionando aos estudos, procurando por soluções para todos os casos. (GEE *et al*, 2000; DANBY *et al*, 2010; LEAL *et al*, 2021). Na anamnese dos casos positivos de HS, a clínica médica dermatológica faz uso da avaliação através da classificação de *Hurley*, dividindo-os em estádios I, II e III. (Classificação de *Hurley*, separa casos em 3 grupos baseados na presença e extensão (estádio) de cicatriz e tratos sinusais). (REVUZ, 2009; ALIKHAN, 2009).

Fatores como segurança, eficiência e eficácia do adalimumabe foram avaliados em estudos randomizados controlados (HS-I e HS-II) publicados no *The New England Journal of Medicine* em 2012, com a participação de doentes adultos em progressão de casos moderados a graves. Esses apresentavam intolerâncias, ou eram contraindicados, ou com uma resposta inadequada a menos de 3 meses de antibioterapia sistêmica. Os doentes de ambos os estudos apresentavam doença em estágio II ou III de *Hurley*, com ocorrência casual de até 3 abscessos ou nódulos inflamatórios. Ao final do estudo, os pacientes apresentaram significativa melhoras. (KIMBALL *et al*, 2015; JEMEC, 2012; JEMEC *et al*, 2014; JAMEC *et al*, 2019).

À farmacêutica *ABBVIE Bioresearch Center*, amparou os estudos randomizados controlados de fase III demonstrando a segurança e eficaz do adalimumabe no tratamento da HS. Foram submetidos três ensaios: PIONEER I (M11-313), PIONEER II (M11-810) e PIONEER OLE (M12-555), além dos dois estudos de Fase III, (M11-313 e M11-810), os quais incluíram os seguintes critérios de inclusão: Presença de lesões em pelo menos duas

áreas anatômicas distintas durante pelo menos 365 dias; Uma das áreas estar no estágio II ou III de *Hurley*; Apresentar sintomas estáveis durante o período de 60 dias antes do rastreio; Ter apresentado resposta inadequada a um antibiótico oral utilizado no tratamento da HS, ou intolerância demonstrada, ou ainda ter uma contraindicação, a antibióticos orais durante o tratamento e, apresentar uma contagem de abscessos e nódulos inflamatórios de ≥ 3 na consulta médica durante um período de 3 meses. Também nesses estudos, comparou-se pacientes que usaram o adalimumabe com pacientes que usaram placebos, tendo como conclusão, o sucesso do tratamento com o adalimumabe. (JEMEC *et al*, 2014; JAMEC *et al*, 2019; ABBVIE, 2023).

O objetivo desta revisão é identificar na literatura científica artigos relatando o uso do imunobiológico adalimumabe, sua ação farmacológica, cinética e dinâmica para auxiliar na regressão e/ou cura dos casos moderados e graves de doenças autoimunes, a exemplo da HA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trabalho de revisão realizado através da busca de conteúdos literários em artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, nas bases de dados como: PubMed (base de dados Medline), Scielo (*Scientific Eletronic Lirary Online*; APES); Bireme (Biblioteca Regional de Medicina), legislações oficiais e livros referentes ao tema. A pesquisa ocorreu no período de Março de 2022 a Janeiro de 2023. Para a construção da pesquisa literária foram considerados artigos que datam de 2009 a 2020 e os seguintes critérios:

- a) **Critérios de inclusão:** *in vivo* e *in vitro*;
- b) **Critérios de exclusão:** Excluídos os artigos que não atenderam o objetivo proposto; Artigos que fora dos idiomas de busca; ou que foram publicados antes do ano de 2009.

A busca total no período, resultou em 35 artigos e documentos. Desses, 11 foram excluídos totalmente por não estarem dentro dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Foi realizada leitura na integra dos 24 artigos e documentos restantes e após esta seleção, foram utilizados 12 artigos para compor a tabela dos resultados, os quais responderem o objetivo proposto e, o restante dos demais artigos e documentos auxiliaram nas referências textuais.

- Para síntese e análise do material foram realizados os seguintes procedimentos:
- a) Leitura informativa ou exploratória, que constitui a leitura do material para saber do que se tratavam os artigos;
 - b) Leitura seletiva, que se preocupou com a descrição e seleção do material quanto a sua relevância para o estudo e c) Leitura crítica e reflexiva que buscou por meio dos dados a construção dos resultados encontrados, e por fim os dados mais relevantes foram agrupados em temáticas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Principais dados referentes aos documentos e artigos selecionados para a revisão integrativa da literatura. 12 publicações selecionadas para o estudo: Anos de 2009 a 2020.

*Autores e títulos	*Ano e local	Materiais e Métodos	Resumo dos principais resultados realizados pelos autores	Resumo das conclusões ou Considerações finais realizados pelos autores.
Britto, A.	2012	Estudo Clínico	Os medicamentos biológicos; Nova dinâmica no mercado farmacêutico global.	Os medicamentos biológicos representam um dos mais importantes avanços da ciência para a expansão de tratamentos de doenças autoimunes, levando esperanças e novas perspectivas.

REIS, C <i>et al.</i>	2010	Estudo Clínico	A indústria farmacêutica nacional empenhada na produção de medicamentos biológicos. O SUS responde pelos gastos em grande parte.	O presente artigo busca reunir elementos para orientar a atuação do BNDES em relação a indústria farmacêutica brasileira produtora de imunobiológicos.
SILVA, JÚNIO R <i>et al.</i>	2016	Caso clínico e cirúrgico	Estudo realizado com 60 pacientes com HS (dois homens e quatro mulheres), submetidos à cirurgia e observados durante 16 meses, em média (intervalo: 4 meses - 5 anos). Todos submetidos a cirurgia em lesão inguinal. A resolução completa foi alcançada e nenhuma recorrência	A cirurgia é frequentemente o tratamento definitivo mais adequado para a HS nos casos moderados e graves. A técnica de retalho fasciocutâneo torácico lateral está associada a altas taxas de sucesso nesta população de doentes.
SCHMITT, J.V. <i>et al.</i>	2012	Estudo piloto tipo *caso-controle	HS, doença inflamatória crônica debilitante de etiologia parcialmente compreendida. Pesquisa: Associações com tabagismo, índice de massa corporal, história familiar e contraceptivos.	A presença de fatores de risco relatados em relação à HS associando ao uso regular de hormônio contraceptivo por mulheres poderá prevenir o desenvolvimento ou persistência de HS. Requer maiores estudos.
REVUZ, J. .	2009	Relato de estudos de casos	HS, definida por suas características e sua cronicidade. Tratamentos em cirurgia.	A HS é uma doença órfã não pela sua raridade, por falta de conhecimento dos médicos. Os tratamentos até o momento não são curativos - exceto cirurgia ampla que pode ser feita apenas para casos muito graves.
OBADIA, D.L. <i>et al.</i>	2009	Estudo de caso	HS, doença inflamatória de difícil tratamento. A terapia anti TNF alfa, com anticorpos monoclonais, tem sido apontada como uma alternativa no tratamento.	O uso do infliximabe para o tratamento da HS não é uma garantia de sucesso. Requer mais estudos controlados com maior número de pacientes.
DANBY, F.W. <i>et al.</i>	2010	Estudo de caso.	Foram adotados critérios para a realização deste estudo, tomando como base as lesões típicas, topografia típica e cronicidade e recorrências da HS.	HS é caracterizada por nódulos subcutâneos profundos, dolorosos que se rompem horizontalmente sob a pele e depois tendem a se alastrar subcutaneamente. 90% dos pacientes em um estudo tiveram a doença no período adolescente.
JEMEC, G.B. <i>et al.</i>	2012	Estudo de caso	O manejo da HS precisa observar a gravidade da doença. O estudo trabalhou com casos leves (estádio I), casos moderados (estádio II) e graves (estádio III),	Protocolo com perspectiva de bom resultado em tratamento de paciente em estágio II com o uso de clindamicina e rifampicina, 300 mg duas vezes ao dia por 6 meses. Requer maiores estudos comparando outros tratamentos em

			elucidando as possíveis terapias farmacológicas.	ensaios clínicos randomizados.
VELA SCO, A.L. <i>et al.</i>	2009	Estudo de caso	HS, doença pilonidal (ninho de cabelo), foi descrita pela primeira vez por O. H. Mayo em 1833, descrita na carta A. W. Anderson ao editor do Boston Medical Surgical Journal of 1847 e descritas semilogicamente por Hodges em 1880.	A doença pilonidal é um problema comum que afeta adultos jovens. Sua apresentação clínica varia de uma simples fossa cutânea interglútea com sintomas mínimos a uma complexa infecção nos tecidos subcutâneos da área sacral com múltiplos seios e uma abertura secundária. Aqui foi abordado sobre a epidemiologia, etiologia, apresentação clínica e tratamento cirúrgico.
TORRES, T. <i>et al.</i>	2010	Estudo de caso	Utilização do infliximabe no tratamento da HS grave, após insucesso de terapias sistêmicas.	Relativa perspectiva de melhoras e regressão. São necessários mais estudos controlados e com um maior número de doentes em situações similares.
KIMBALL, A. <i>et al.</i>	2015	Estudo multicêntrico de fase 3 da	Medicamentos: Adalimumabe – uso primário. Indicações: Hidradenite supurativa. Patrocinadores: Abbott Laboratórios; AbbVie. Fase 3: Segurança e eficácia do adalimumabe	Estudos PIONEER I, II e III resultou em análises descritas em tabela abordando a eficácia do adalimumabe versus placebos, além da avaliação da estratégia de dosagem de manutenção ideal a médio prazo em HS moderada a grave.
JEMEC, G.B.E. <i>et al.</i>	2019	Estudo de caso	Estudos PIONEER I e II relatando as estratégias de tratamento da HS com adalimumabe.	Os pacientes individuais apresentam flutuações em sua resposta ao tratamento. Neste trabalho foi observado uma redução sistemática em cada período da terapia.

***Títulos e locais das publicações, estão detalhados nas referências.**

Os biofármacos são fontes de inovações para as pesquisas biomédicas nas intervenções das doenças autoimunes. Suas ações terapêuticas, auxiliam na reversão ou mesmo na cura. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) responde pela compra e distribuição desses biofármacos, atendendo uma grande parcela de pacientes portadores dessas doenças, consequentemente, é responsável pelo sucesso na terapia farmacológica e, o adalimumabe aqui estudado, apresenta-se como uma perspectiva medicamentosa sustentável complementar associado a outras terapias medicamentosas utilizadas para o tratamento de doenças autoimunes, a exemplo da hidradenite soporativa (HS).

Os artigos incluídos no resumo, corroboram com este entendimento da seguinte forma: Segundo Britto, 2012, os medicamentos imunobiológicos já são realidades nas indústrias farmacêuticas incluindo as brasileiras, ano após ano conquistam importantes avanços nas ciências biomédicas atendendo e tratando doenças autoimunes, esquadrinhando novas esperanças de cura.

Neste mesmo pensamento, Reis *et al*, 2010, reafirma sobre a importância e relevância da fabricação e utilização dos biofármacos, mesmo apresentando altos custos e processos laboriosos de fabricação. Toda a dinâmica envolvendo esses medicamentos é atender e sanar queixas de pacientes necessitados.

Já são inúmeros os imunobiológicos com estudos registrados nos órgãos regulatórios (ANVISA), quanto a segurança, eficácia e eficiência. Esses medicamentos apresentam caráter específico quanto incorporado a uma terapia, propiciando melhoras e curas, a exemplo do adalimumabe. Segundo Silva Junior *et al*, 2016, anteriormente a descoberta dos biofármacos, a janela de tratamentos de doenças autoimunes era estreita e, pensando na HS em se tratando de casos moderados e graves, o sucesso esperado era através de cirurgias, as quais em alguns casos deixam boa cicatrização, porém deixam marcas visíveis nos tecidos seccionados, trazendo inconveniência estéticas ao paciente. Schimitt *et al*, 2012, também corrobora com essas informações após estudos sobre a etiologia e gravidade apresentadas pela HS.

Revuz, 2009, menciona a importância de aprimoramentos em conhecimentos clínicos em dermatologia em doenças de peles, em especial ao sexo feminino, a exemplo da HS. Pontua a importância em prestar atenção nos tratamentos terapêuticos clássicos e maior cuidado em aplicar tratamentos inovadores sem apresentar resultados satisfatórios. Nesta mesma orientação, Obadia *et al*, 2009, explica que antes da terapia com o imunobiológico adalimumabe, foi testado o uso de outro biofármaco, o infliximabe, para o tratamento da HS sem atingir o sucesso esperado. Também Torres *et al*, 2010, relata sobre o insucesso do tratamento quando aplicado o infliximabe.

Segundo Danby *et al*, 2010, o impacto negativo é significativo na qualidade de vida dos pacientes portadores de HS. A procura por minimizar os problemas ocasionados por essa doença, torna-se um desafio hercúleo para clínica médica dermatológica. Velasco *et al*, 2009 e Jemec *et al*, 2012, relatam a importância de melhores estudos randomizados sobre o uso do adalimumabe associado as terapias sintéticas.

Kimball *et al*, 2015, em seus estudos com colaboração dos laboratórios da farmacêutica *ABBVIE*, pesquisou sobre o uso do adalimumabe no tratamento de doenças autoimunes, a exemplo da HS nos casos moderados e graves. Neste trabalho, foram realizados estudos multicêntricos de fase 3 em relação a segurança e eficácia em indivíduos portadores de HS em estágio II ou III de Hurley, obtendo respostas favoráveis de regreção e a cura. Também Jemec *et al*, 2019 relata, que nos casos identificados clinicamente de HS, que utilizaram o adalimumabe a longo prazo com dosagens semanais associado a outras terapias sistêmicas, apresentaram melhoras significativas, e pré-supõem que o uso orientado clinicamente, possivelmente levará a cura da doença.

4 CONCLUSÃO

Os imunobiológicos tornaram-se uma esperança de alívio e cura as queixas de paciente acometidos por doenças autoimunes, a exemplo da infecciosa HS, e o biofármaco adalimumabe vem se apresentando como uma perspectiva medicamentosa sustentável complementar a outras terapias utilizadas para o tratamento, porém maiores estudos são necessários para se afirmar a competência definitiva deste biofármaco na cura da HS.

REFERÊNCIAS

BRITTO, A. Entendendo os medicamentos biológicos. INTERFARMA, 2012, 28 p. Disponível em; <http://www.sbmf.org.br>. Acessado em: 13/12/2023.

REIS, C.; PIERONI, J.P.; SOUZA, J.O.B. Biotecnologia para saúde no Brasil. BNDES Setorial. 2010;32:193- 230. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br>. Acessado em 13/12/2023.

KLUG, W.S.; CUMMINGS, M.R.; SPENCER, C.A.; PALLADINO, M.A. Livro físico: Conceitos de Genética. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.863 p.

PRIVATO, M.B.; MARTINEZ, L.L.; SCHMIDT, C. Biopharmaceuticals in Brazil: a review of the regulatory process. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2020; 65:1-14. Doi: <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2020.65.009>.

ELLIS, L.Z. Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques. *Dermatol Surg*. 2012;38(4):517-36. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02186. x.

FREW, J.W. Hidradenitis suppurativa is an autoinflammatory keratinization disease: A review of the clinical, histologic, and molecular evidence. *JAAD Int*. 2020; 1:62-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.05.005>.

KIMBALL, A.; JEMEC, G.; BROOKS, D.; GENG, Z.; GU, Y.; TEIXEIRA, H. Progression of Hidradenitis Suppurativa: Outcomes of Placebo-treated Patients in a Phase 3, Randomized, Placebo-controlled Trial (PIONEER II). In Presented at the 24th Annual European Academy of Dermatology and Venereology Congress, Copenhagen, Denmark, October 7-11; 2015. p. P0045. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. Acessado em 14/12/2023.

JEMEC, G.E.B. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012.12;366(2):158-64. doi: 10.1056/NEJMcp1014163.

JEMEC, G.B.; GOTTLIEB, A.; FORMAN, S. *et al.* Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results from PIONEER II, a Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial. *European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014.

ABBVIE Bioresearch Center - 100 Research Drive, Worcester, MA 01605 – EUA; ABBVIE Biotechnology LTD. Road No. 2, Km. 59.2, Barceloneta, Porto Rico 00617; LONZA Biologics Porriño, S.L., A Relva s/n 36400 O Porriño Pontevedra, Espanha; LONZA Biologics Tuas PTE LTD., 35 Tuas South Ave 6, Singapura 637377 – Disponível em: <<https://www.abbvie.com>> acessado em: 04/01/2023.

OBADI, D.L; DAXBACHER, E.L.R.; *et al.* Hidradenitis suppurativa treated with infliximab. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):695-7. by Anais Brasileiros de Dermatologia.

ELLIS, L.Z. – Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques. *Dermatol Surg*. 2012; 38(4):517-36. Doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02186. x.

SILVA JÚNIOR, V.V; OLIVEIRA, N.G.S.; SOUSA, F.R.S. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa with anterior and posterior lateral thoracic fasciocutaneous flaps. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Surgery*. 2016;31(4):522-26. doi:10.5935/2177-1235.2016RBCP0086.

REVUZ, J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(9):985-98. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03356.x.

ALIKHAN, A.; LYNCH, P. J.; EISEN, D. B. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):539-61; quiz 562-3. Doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.911.

KAGAN, R.J.; YAKUBOFF, K.P.; WARNER, P.; *et al.* – Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: a 10- year experience. *Surgery*. 2005;138(4):734-40. DOI: 10.1016/j.surg.2005.06.053.

SCHMITT, J.V.; BOMBONATTO, G.; MARTIN, M.; *et al.* Risk factors for hidradenitis suppurativa: a pilot study. *Communication. An. Bras. Dermatol.* 2012; 87(6): <https://doi.org/10.1590/S0365-05962012000600024>.

FARDET, L.; DUPUY, A.; KEROB, D.; *et al.* Infliximab for severe hidradenitis suppurativa: transient clinical efficacy in 7 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:624-8. Doi: 10.1016/j.jaad.2006.07.027.

GEE, B.C.; DAWBER, R. P. – Hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med.* 2000;.93:661. doi.org/10.1177/120347540300700109.

DANBY, F.W.; MARGESSON, L.J. – Hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* 2010; 28 (4): 779 - 93. doi.org/10.1016/j.det.2010.07.003.

LEAL, J.M.; SOUZA, G.H.; Marsillace, P.F.; *et al.* Manifestações cutâneas associadas a doenças sistêmicas. *Sociedade Brasileira de Dermatologia*. Publicado por Elsevier Espanha, S.L.U. 2021; 96 672-687. DOI: 10.1016/j.abdp.2021.09.003.

JEMEC, G.B.E; OKUN, M.M.; FORMAN, S.B.; *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(5):967-975. doi: 10.1111/bjd.17919.

VELASCO, A.L.; DUNLAP, W.W. Pilonidal disease and hidradenitis. *Surg Clin North Am.* 2009 Jun;89(3):689- 701. doi: 10.1016/j.suc.2009.02.003. PMID: 19465205.

TORRES, T; SELORES, MM. – Tratamento de hidradenite supurativa com infliximabe - ABD – Anais Brasileiro de Dermatologia – ISSN-e: 1806-4841. *An. Bras. Dermatol.* 85 (4) • Aug 2010 • <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000400028>.