



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

AKÍRIA OHANA TORREÃO

**POLARIDADE DOS NEUTRÓFILOS CIRCULANTES NA
HIDRADENITE SUPURATIVA E SEU PAPEL NA GRAVIDADE E
RESPOSTA FARMACOLÓGICA**

Recife
2025

AKÍRIA OHANA TORREÃO

**POLARIDADE DOS NEUTRÓFILOS CIRCULANTES NA
HIDRADENITE SUPURATIVA E SEU PAPEL NA GRAVIDADE E
RESPOSTA FARMACOLÓGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre(a) em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Orientador (a): Prof. Dr. Lucas André Cavalcanti Brandão

Co-orientador (a): Prof. Dr. Fabrício Oliveira Souto

Recife
2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Torreão, Akíria Ohana.

Polaridade dos neutrófilos circulantes na hidradenite supurativa e seu papel na gravidade e resposta farmacológica / Akíria Ohana Torreão. - Recife, 2025.

77 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, 2025.

Orientação: Lucas André Cavalcanti Brandão.

Coorientação: Fabrício Oliveira Souto.

Inclui referências, anexos e apêndice.

1. Acne inversa; 2. LDN; 3. Marcadores imunológicos; 4. Citometria de fluxo. I. Brandão, Lucas André Cavalcanti. II. Souto, Fabrício Oliveira. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

AKÍRIA OHANA TORREÃO

Polaridade dos neutrófilos circulantes na hidradenite supurativa e seu papel na gravidade e resposta farmacológica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre(a) em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dra. Lucas André Cavalcanti Brandão
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dra. Paula Sandrin Garcia (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Wlisses Henrique Veloso de Carvalho da Silva (Examinador Externo)
Instituto Aggeu Magalhães (IAM / FIOCRUZ-PE)

Recife
2025

Dedico esta dissertação a Deus por ser meu refúgio e fortaleza, socorro bem-presente na angústia. Dedico também aos meus pais e ao meu irmão por todo o amor, apoio e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Dr. Lucas Brandão, por me incentivar e me acolher como membro do Laboratório de Patologia Molelucar e Medicina Genômica (Patgen).

Ao meu co-orientador, Dr. Fabrício Souto e à professora, Dra. Patrícia Santos, por toda assistência prestada a mim ao longo do meu Mestrado.

À coordenadora do ambulatório de HS, Dra. Roberta Siqueira, pela incansável dedicação demonstrada na clínica e na pesquisa.

À equipe de técnicos e amigos do Laboratório de Patologia Molelucar, Arthur, Marina, Ronald, Manoella, Natalia, Michelle, Rimaud, Gustavo e a todos os demais, pela amizade e pelo fornecimento de material biológico necessário para o desenvolvimento da minha pesquisa.

À minha IC e amiga, Adriany Ribas, pelo enorme auxílio na execução do meu projeto.

À minha mãe e melhor amiga, Simone Valéria, pela compreensão e companheirismo nos bons e maus momentos, pelo suporte emocional, por zelar e se preocupar com o meu bem-estar, por sonhar junto comigo e por ser o meu porto seguro.

Ao meu pai, Gilmar Torreão, por estar sempre ao meu lado, acreditar em mim e investir no meu futuro.

Ao meu irmão, Gabriel Torreão, pela torcida para que tudo desse certo e por me proporcionar momentos de alegria e leveza.

A todas as pessoas e amigos que de alguma forma contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal.

Ao Instituto Keizo Asami (iLIKA-UFPE), pela disponibilidade técnica na execução deste trabalho.

À FACEPE, pelo apoio financeiro.

RESUMO

A Hidradenite Supurativa (HS) é uma doença inflamatória crônica que costuma ser subdiagnosticada no Brasil e afeta principalmente mulheres, causando um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Na HS, os neutrófilos desempenham um papel significativo no processo inflamatório e na resposta imunológica. Recentemente, estudos vem destacando uma subpopulação conhecida como neutrófilos de baixa densidade (LDNs) com importante papel pró-inflamatório. De fato, os LDNs têm sido identificados em várias doenças inflamatórias e autoimunes, apresentando características imunossupressoras e pró-tumorais. O objetivo do estudo foi realizar uma análise quantitativa de LDNs no sangue periférico de pacientes com HS e explorar suas possíveis associações com a progressão da doença e os efeitos aos diferentes tratamentos utilizados. A população do referente estudo consistiu em pacientes diagnosticados com HS, atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas-UFPE, classificados pela gravidade da HS segundo os critérios de Hurley e o "International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System" (IHS4). Foram coletadas 57 amostras de sangue periférico, incluindo 8 controles. Após o isolamento do PBMC e a marcação para caracterização dos LDNs (anti-CD3, anti-CD14, anti-CD15, anti-CD16, anti-CD11b, Fixable Viability Stain), o material foi processado pela técnica de citometria de fluxo e os dados obtidos foram analisados através do FlowJo para determinar a frequência de LDNs. Para análise estatística foi realizado o teste de Mann-Whitney U, onde foi considerado significativo $p < 0,05$. Os resultados da citometria de fluxo indicam que a frequência média de LDNs para as amostras controles é de 0,46%. Em pacientes nos estágios graves da HS a frequência de LDNs foi $> 0,46\%$, enquanto aqueles em estágios leves ou moderados apresentaram frequências $< 0,46\%$, conforme avaliado pelo escore IHS4. O estudo também destaca a influência das diferentes abordagens terapêuticas sobre os níveis de LDNs e seus impactos na clínica dos pacientes, considerando a frequência de 0,46% como referência. Além disso, o estudo constata que a faixa etária entre 22 e 32 anos é a mais prevalente na HS, com predomínio no sexo feminino. Apesar dos nossos resultados representarem um avanço significativo no entendimento da fisiopatogênese da HS e reforçarem a relevância dos LDNs no contexto imunopatológico da doença, considerando a escassez de trabalhos na literatura sobre o papel dos LDNs na progressão e terapêutica da HS, estudos adicionais com amostras maiores e abordagens mais abrangentes, são essenciais para confirmar o papel dos LDNs como indicadores de gravidade e resposta ao tratamento na HS.

Palavras-chave: Acne inversa. LDN. Marcadores imunológicos. Citometria de fluxo

ABSTRACT

Hidradenitis Suppurativa (HS) is a chronic inflammatory disease that is often underdiagnosed in Brazil and mainly affects women, causing a negative impact on the quality of life of patients. In HS, neutrophils play a significant role in the inflammatory process and immune response. Recently, studies have highlighted a subpopulation known as low-density neutrophils (LDNs) with an important pro-inflammatory role. In fact, LDNs have been identified in several inflammatory and autoimmune diseases, presenting immunosuppressive and pro-tumor characteristics. The aim of the study was to perform a quantitative analysis of LDNs in the peripheral blood of patients with HS and to explore their possible associations with disease progression and the effects of different treatments used. The study population consisted of patients diagnosed with HS, treated at the Dermatology Service of Hospital das Clínicas-UFPE, classified by the severity of HS according to the Hurley criteria and the "International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System" (IHS4). Fifty-seven peripheral blood samples were collected, including 8 controls. After isolation of PBMC and staining for characterization of LDNs (anti-CD3, anti-CD14, anti-CD15, anti-CD16, anti-CD11b, Fixable Viability Stain), the material was processed by the flow cytometry technique and the data obtained were analyzed through FlowJo to determine the frequency of LDNs. For statistical analysis, the Mann-Whitney U test was performed, where $p < 0.05$ was considered significant. The results of flow cytometry indicate that the mean frequency of LDNs for control samples is 0.46%. In patients in severe stages of HS, the frequency of LDNs was $> 0.46\%$, while those in mild or moderate stages had frequencies $< 0.46\%$, as assessed by the IHS4 score. The study also highlights the influence of different therapeutic approaches on LDN levels and their impact on the clinical outcome of patients, considering a frequency of 0.46% as a reference. In addition, the study finds that the age group between 22 and 32 years is the most prevalent in HS, with a predominance in females. Although our results represent a significant advance in the understanding of the pathophysiology of HS and reinforce the relevance of LDNs in the immunopathological context of the disease, considering the scarcity of studies in the literature on the role of LDNs in the progression and treatment of HS, additional studies with larger samples and more comprehensive approaches are essential to confirm the role of LDNs as indicators of severity and response to treatment in HS.

Key words: Acne inversa. LDN. Immunological markers. Flow cytometry

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Áreas comumente afetadas na HS em ambos os sexos.....	14
Figura 2 – Fatores desencadeantes da HS.....	16
Figura 3 – Diferentes estágios de Hurley.....	20
Figura 4 – Abordagem terapêutica da HS	21
Figura 5 – Neutrófilo segmentado apresentando três lóbulos e grânulos citoplasmáticos.....	25
Figura 6 – Estágios da maturação dos neutrófilos.....	26
Figura 7 – Cascata de recrutamento dos neutrófilos.....	27
Figura 8 – Subpopulações de neutrófilos isolados por gradiente de densidade.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – <i>International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System</i> (IHS4)	21
Tabela 2 – Contagem dos pacientes do sexo feminino diagnosticados com HS incluídos no estudo	36
Tabela 3 – Contagem dos pacientes do sexo masculino diagnosticados com HS incluídos no estudo.....	37
Tabela 4 – Média da frequência de LDNs e desvio padrão das amostras controle	38
Tabela 5 – Associação entre a frequência de LDNs e a gravidade da HS em pacientes classificados no estágio I dos critérios de Hurley.....	39
Tabela 6 – Associação entre a frequência de LDNs e a gravidade da HS em pacientes classificados no estágio II dos critérios de Hurley.....	39
Tabela 7 – Associação entre a frequência de LDNs e a gravidade da HS em pacientes classificados no estágio III dos critérios de Hurley.....	41
Tabela 8 – Associação entre a frequência de LDNs e os efeitos da terapia com imunobiológicos em pacientes no estágio grave da HS.....	42
Tabela 9 – Associação entre a frequência de LDNs e a resposta aos tratamentos tópicos em pacientes com HS.....	45
Tabela 10 – Associação entre a frequência de LDNs e a resposta aos tratamentos sistêmicos em pacientes com HS.....	48
Tabela 11 – Associação entre a frequência de LDNs e os efeitos da terapia com antibióticos orais para HS.....	51
Tabela 12 – Associação entre a frequência de LDNs e os efeitos da terapia com agentes hormonais para HS.....	53

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Objetivos	13
1.1.1	<i>Objetivo Geral</i>	13
1.1.2	<i>Objetivos Específicos</i>	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	Hidradenite Supurativa	14
2.1.1	<i>Etiologia e Epidemiologia</i>	14
2.1.2	<i>Fisiopatogênese</i>	16
2.1.3	<i>Diagnóstico</i>	19
2.1.4	<i>Tratamento</i>	21
2.2	Características Gerais dos Neutrófilos	24
2.2.1	<i>Desenvolvimento, Ativação e Funções dos neutrófilos</i>	25
2.2.2	<i>Neutrófilos de Baixa Densidade (LDNs)</i>	29
3	METODOLOGIA	33
3.1	Seleção de Doadores e Coleta de Amostras	33
3.2	Isolamento de Células Sanguíneas	34
3.3	Marcação Celular por Citometria de Fluxo	34
3.3.1	<i>Estratégia de Gate para Identificação dos Neutrófilos de Baixa Densidade (LDNs)</i>	34
3.4	Análise Estatística	35
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1	Relação entre a frequência de LDNs e as características demográficas de sexo e idade dos pacientes diagnosticados com Hidradenite Supurativa	36
4.2	Relação entre a frequência de LDNs e o <i>Hurley Score</i> e o <i>International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)</i>	38
4.3	Relação entre a frequência de LDNs e a resposta aos diferentes tratamentos para Hidradenite Supurativa	43
5	CONCLUSÕES	57
	REFERÊNCIAS	58

APÊNDICE A – Gates utilizados para seleção de neutrófilos de baixa

densidade (LDNs) na citometria de fluxo	70
ANEXO A – Cópia do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE	71
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para maiores de 18 anos ou emancipados)	72
ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para responsável legal pelo menor de 18 anos)	74
ANEXO D – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (para menores de 7 a 18 anos)	76

1. INTRODUÇÃO

A hidradenite supurativa (HS) é uma doença inflamatória crônica, subdiagnosticada no Brasil, que geralmente se manifesta após a puberdade. A HS é clinicamente caracterizada por lesões recorrentes, supurantes e dolorosas, localizadas em áreas de dobras cutâneas como axilas, virilha, regiões anogenital e infra-mamária (VAZQUEZ et al., 2013). Embora as causas exatas da HS permaneçam desconhecidas, sabe-se que a doença é multifatorial, com alterações patológicas inicialmente observadas no infundíbulo terminal dos folículos pilosos (CHEN; PLEWIG, 2017).

O diagnóstico da HS, muitas vezes tardio, é baseado principalmente em critérios clínicos, resultando em um atraso significativo de cerca de três anos após o início dos sintomas, o que agrava a condição do paciente e compromete o tratamento (VAZQUEZ et al., 2013). Até o momento, não existe nenhum outro exame e/ou critério capaz de auxiliar no diagnóstico e na classificação da gravidade da doença. A HS provoca graves impactos físicos e psicológicos, dificultando a qualidade de vida dos pacientes.

Atualmente não existe cura para a HS, desse modo, a terapêutica visa o controle da doença e de sua sintomatologia. Recentemente, o Ministério da Saúde liberou o uso do primeiro imunobiológico anti-inflamatório (anti-TNF- α) para o tratamento da HS. Trata-se do adalimumabe (KYRIAKOU et al., 2018), que juntamente com antibióticos e corticóides são as linhas medicamentosas administradas aos pacientes, que melhoram consideravelmente as lesões. Porém, nem todos os pacientes possuem respostas adequadas, sofrendo severos efeitos colaterais.

No contexto da patogênese da HS, à medida que a inflamação progride, ocorre um aumento dos níveis de citocinas, acompanhado de uma intensa infiltração neutrofílica. A presença proeminente de neutrófilos na pele lesionada de pacientes, exerce um papel fundamental na intensificação do processo inflamatório e na cicatrização prejudicada das lesões (NAKABO; ROMO-TENA; KAPLAN, 2022). A persistência de neutrófilos no tecido, sejam ativados ou mortos, colabora para formação de imunocomplexos, responsáveis por amplificar a resposta imune (SILVA, 2015).

A caracterização dos neutrófilos tem sido relacionada à gravidade de várias

doenças, como no lúpus eritematoso sistêmico, alguns tipos de câncer, sepse e mais recentemente na COVID-19 (CABRERA et al., 2021). Além disso, a supressão da inflamação através da depleção de neutrófilos vem sendo melhor compreendida nas doenças pulmonares crônicas obstrutivas e na artrite reumatóide (SILVA, 2015).

Assim, a caracterização e avaliação do perfil neutrofílico de pacientes com HS são fundamentais para avançar na compreensão dos mecanismos imunológicos da doença. Essas análises podem demonstrar possíveis associações da presença de neutrófilos com a progressão e gravidade da HS, contribuindo para uma classificação fenotípica mais precisa e permitindo abordagens terapêuticas mais direcionadas (BYRD et al., 2019).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil de neutrófilos circulantes no sangue periférico total de pacientes com Hidradenite Supurativa (HS) e explorar suas possíveis associações com a progressão da doença e resposta farmacológica.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar e relacionar a frequência de neutrófilos de baixa densidade (LDNs) com as características demográficas (sexo e idade) dos pacientes;
- Caracterizar e relacionar a frequência de neutrófilos de baixa densidade (LDNs) com a gravidade da HS;
- Caracterizar e relacionar a frequência de neutrófilos de baixa densidade (LDNs) com a resposta aos tratamentos da HS.

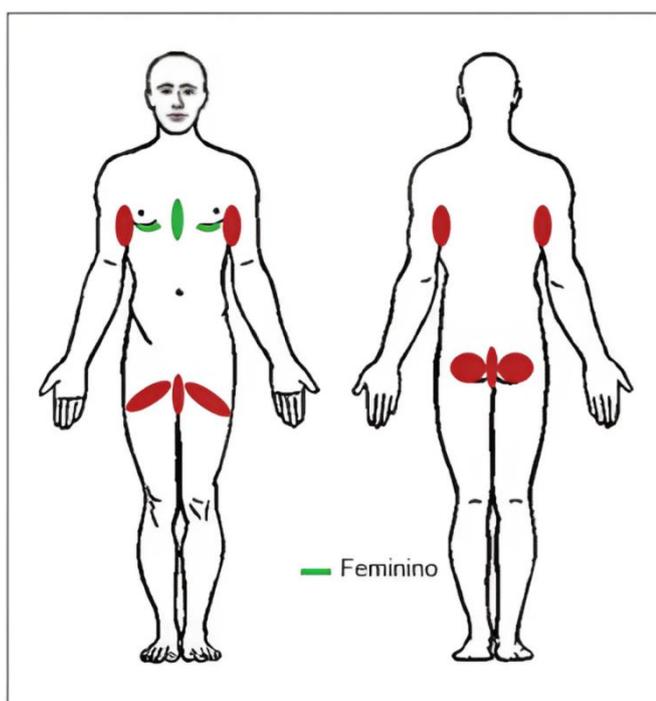
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hidradenite supurativa

2.1.1 Etiologia e Epidemiologia

A hidradenite supurativa (HS), também conhecida como acne inversa, é uma condição inflamatória crônica da pele que pode afetar várias áreas do corpo, incluindo as axilas, virilha, área perianal, perineal e inframamária (Figura 1). A HS é caracterizada por lesões dolorosas, supurantes e malcheirosas que podem formar nódulos, abscessos, tratos sinusais, fístulas e cicatrizes fibróticas. Essas lesões ocorrem mais comumente em áreas intertriginosas e áreas ricas em glândulas apócrinas (BALLARD; SHUMAN, 2024). A etiologia da HS é multifatorial, abrangendo fatores genéticos e ambientais, estilo de vida, atividade hormonal e microbiota. Esses fatores levam à ativação imunológica ao redor dos folículos pilosos terminais e à hiperqueratose do infundíbulo (SABAT et al., 2020).

Figura 1. Áreas comumente afetadas na HS em ambos os sexos



Fonte: Adaptado de Zouboulis et al., 2015²

Além disso, a HS não é apenas uma condição de pele localizada, mas também é considerada uma doença sistêmica, o que significa que ela pode afetar outros órgãos além da pele. A inflamação crônica associada à HS pode levar a complicações, incluindo síndrome metabólica (conjunto de condições que aumentam o risco de doença cardíaca, acidente vascular cerebral e diabetes), diabetes mellitus tipo 2, aterosclerose, espondiloartrite ou espondiloartropatia, doença inflamatória intestinal e depressão. A HS pode ser uma doença debilitante e impactar negativamente a qualidade e expectativa de vida dos pacientes (SABAT et al., 2020).

A prevalência exata da HS é desconhecida, mas estimativas variam de menos de 1% (0,00033%) a 4% (4,10%) da população ocidental (GOLDBURG et al., 2019; LOWE et al., 2020). No entanto, esses números podem estar subestimados devido à subnotificação e erros de diagnóstico (BALLARD; SHUMAN, 2024). Estimativas mais altas provêm de estudos prospectivos e autorrelatados (VINDING et al., 2014; GOLDBURG et al., 2019); enquanto estimativas mais baixas provêm de registros médicos (ALBARES et al., 2012; COSMATOS et al., 2013).

A doença geralmente tem início entre 11 e 40 anos e afeta mais comumente mulheres do que homens, em uma proporção de aproximadamente 3 para 1 (BALLARD; SHUMAN, 2024); um estudo retrospectivo mostrou que a prevalência para mulheres foi mais do que o dobro da dos homens (GARG et al., 2017). Já um estudo de coorte realizado nos EUA confirmou esses achados, com 63,3% dos pacientes com HS tendo entre 18 e 44 anos e 75,6% sendo mulheres (SLYPER et al., 2018). Embora não haja um padrão racial ou predileção étnica estabelecida para a doença (MILLER et al., 2016), o mesmo estudo retrospectivo supracitado mostrou uma prevalência maior em afro-americanos e indivíduos birraciais, em comparação com caucasianos (GARG et al., 2017).

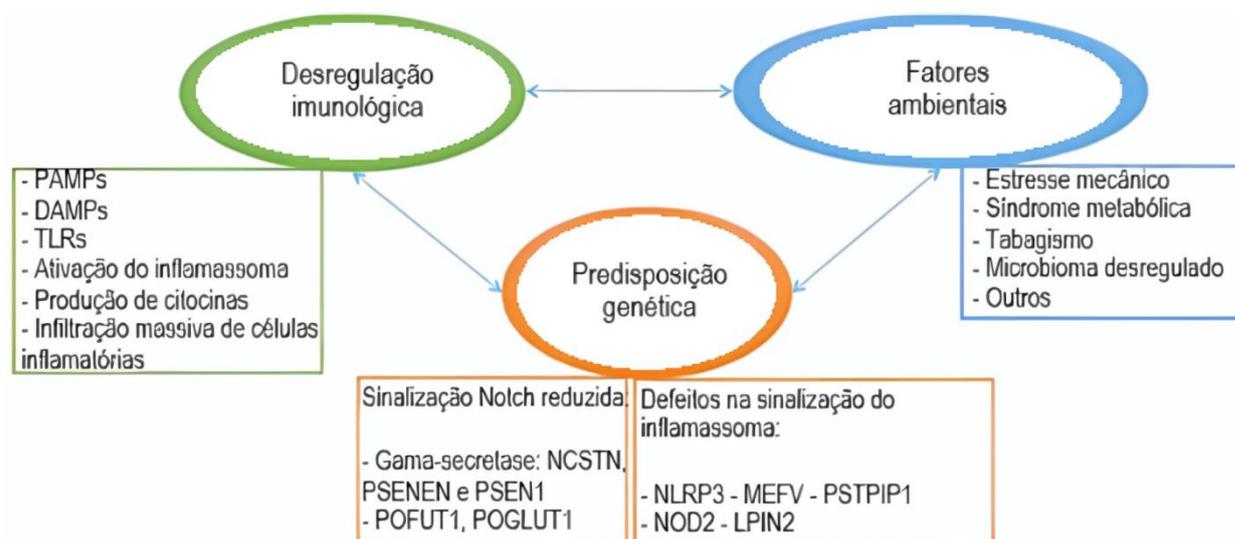
No Brasil, apenas um trabalho aborda a epidemiologia da HS. Esse estudo realizou uma pesquisa abrangente, envolvendo 17.000 cidadãos distribuídos em 87 municípios, e relatou uma prevalência de 0,41% da condição cutânea na população brasileira (IANHEZ; SCHMITT; MIOT, 2018). No entanto, esses dados foram obtidos exclusivamente por meio de entrevistas telefônicas, sem notificação clínica dos casos

relatados. Dessa forma, diante da falta de um diagnóstico clínico no estudo citado, a real incidência da HS na população brasileira permanece desconhecida.

2.1.2 Fisiopatogênese

O processo patológico da HS começa com a obstrução e consequente ruptura do folículo piloso, o que leva à liberação de queratina e bactérias na pele circundante. Isso desencadeia uma resposta inflamatória quimiotática, que envolve a migração de células inflamatórias para a área afetada. A inflamação resultante pode levar à formação de abscessos e à destruição da unidade pilosebácea e de outras estruturas adjacentes (BALLARD; SHUMAN, 2024). As causas subjacentes exatas são desconhecidas, embora possam estar relacionadas aos fatores desencadeantes anteriormente descritos (Figura. 2) (SABAT et al., 2020).

Figura 2. Fatores desencadeantes da HS



Fonte: Adaptado de Amat-samaranch et al., 2021

Um histórico familiar positivo é observado em 30% a 40% dos pacientes com HS, sugerindo um componente hereditário com padrão de transmissão autossômica dominante (CANOUI-POITRINE et al., 2009; BALLARD; SHUMAN, 2022). Pesquisadores identificaram em famílias afetadas com HS uma mutação na via de

sinalização Notch da γ -secretase, um complexo responsável pela clivagem de diversas proteínas transmembranares, incluindo o receptor Notch (WANG et al., 2010; BRANDÃO et al., 2021). Até o momento, 36 mutações foram descritas em três dos quatro componentes da γ -secretase em pacientes com HS, a maioria delas comprometendo a atividade do complexo (FREW et al., 2017; SABAT et al., 2020).

A disfunção da atividade da γ -secretase em pacientes com HS pode ter um efeito patogênico relevante ao reduzir a clivagem e, conseqüentemente, a ativação do receptor Notch, essencial para processos como regulação da apoptose e da resposta imunológica, manutenção da homeostase tecidual, diferenciação e proliferação de queratinócitos (PANCEWICZ; NICOT et al., 2011; AUBIN-HOUZELSTEIN et al., 2012; BRANDSTADTER; MAILLARD, 2019). Apesar do envolvimento da γ -secretase, apenas uma minoria dos pacientes com histórico familiar de HS apresenta variantes nesse complexo (INGRAM, 2016).

Fatores ambientais e comportamentais também têm um papel significativo no desenvolvimento da HS. O sobrepeso, por exemplo, pode levar a uma maior área de superfície intertriginosa e fricção da pele, aumentando o risco de desenvolver HS (BALLARD; SHUMAN, 2022). Além disso, alterações hormonais podem resultar no excesso de hormônios andrógenos que estimulam a produção de sebo, favorecendo a obstrução folicular e contribuindo para o surgimento de lesões (CERUTI et al., 2018). O tabagismo também é um fator de risco importante, pois a nicotina e outros compostos do tabaco favorecem a colonização bacteriana e a formação de biofilmes (VOSSSEN et al., 2019; RADEK et al., 2010; WU et al., 2018). A disbiose microbiana pode contribuir para o agravamento do processo inflamatório da HS (KJAERGAARD et al., 2019).

A imunopatogênese da HS é considerada complexa, apresentando características de uma dermatose neutrofílica com predominância da interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-17 (IL-17), interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); induzidos pelo inflamassoma (VAN DER ZEE et al., 2011). A doença também apresenta um componente anti-inflamatório, evidenciado pela presença da IL-10, capaz de suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias e inibir a ativação de células T (VAN STRAALLEN et al., 2020). A ativação dessas vias imunológicas pode levar a uma defesa antimicrobiana insuficiente, degradação da matriz extracelular e

formação de pus, resultando na destruição progressiva do tecido (SABAT et al., 2020).

A IL-1 β e o TNF- α são citocinas pró-inflamatórias importantes na patogênese da HS. A IL-1 β estimula a produção de quimiocinas, como CXCL1 e CXCL6, que atraem neutrófilos para o local da inflamação, além de induzir a expressão de enzimas degradadoras da matriz extracelular, como as metaloproteinases da matriz (MMPs), contribuindo para a destruição tecidual e formação de abscessos. Já o TNF- α promove a produção de diversas quimiocinas (CXCL8, CXCL11, CCL20 e CCL2) em queratinócitos, atraindo neutrófilos, subpopulações de linfócitos T e monócitos para a pele; além de ativar células endoteliais, intensificando a expressão de moléculas de adesão (WOLK et al., 2009¹). Esse processo leva à infiltração intensa de células imunes nas lesões da HS (SABAT et al., 2020).

A pele de pacientes com HS também apresenta níveis elevados de IFN- γ e IL-17, que são citocinas pró-inflamatórias produzidas principalmente por células do tipo Th1 e Th17, respectivamente (WOLK et al. 2011). O IFN- γ desempenha um papel importante na ativação das células endoteliais dérmicas, permitindo a infiltração de células imunes da corrente sanguínea (SCHRODER et al., 2004). Essa citocina também é capaz de ativar macrófagos e outras células teciduais, aumentando a resposta imune local e a produção de mediadores inflamatórios (SABAT et al., 2020). Por sua vez, a IL-17 estimula a produção de quimiocinas como CCL20, CXCL1 e CXCL8, promovendo o recrutamento de neutrófilos. Além disso, a IL-17 induz a expressão de citocinas como G-CSF e IL-19, intensificando a resposta inflamatória (WOLK et al., 2009²; WITTE et al., 2014).

A alta expressão de adipocitocinas pró-inflamatórias, como interleucinas e TNF- α , está associada ao desenvolvimento da síndrome metabólica (SM) (LIN E OON, 2016, ROCHLANI et al., 2017). A SM envolve um conjunto de condições que incluem obesidade abdominal, hipertensão arterial, níveis elevados de glicose e triglicérides no sangue e baixos níveis de colesterol HDL; fatores que elevam o risco de doenças cardiovasculares e resistência à insulina (HUANG, 2009).

Pacientes com HS apresentam alta prevalência de SM (SABAT et al., 2012). Além das alterações metabólicas, citocinas pró-inflamatórias sistemicamente disponíveis podem contribuir para o surgimento de outras comorbidades em pacientes

com HS, como amiloidose amilóide A (GIROUARD et al., 2012; SCHANDORFF et al., 2016), doença de Crohn e espondiloartrite (SABAT et al., 2020).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico e a gravidade da HS são baseados em uma combinação de características clínicas que incluem a morfologia e localização das lesões, e o curso prolongado com períodos de atividade e remissão (BALLARD; SHUMAN, 2024). Até o momento, não existe nenhum outro exame e/ou critério capaz de auxiliar o médico no diagnóstico e classificação do paciente (VAZQUEZ et al., 2013).

Como os estágios iniciais da HS frequentemente se assemelham a outras condições dermatológicas, como furúnculos ou acne, o diagnóstico diferencial é necessário para garantir que o tratamento correto seja iniciado e para descartar outras hipóteses. Alguns sinais clínicos adicionais podem dar suporte ao diagnóstico, como por exemplo, a história familiar de HS em parentes de primeiro e segundo grau, lesões atípicas recorrentes em áreas intertriginosas e presença ou história de cisto pilonidal (SCHRADER et al., 2014; BOER, 2017).

O diagnóstico da HS geralmente não requer biópsia. No entanto, em alguns casos, uma biópsia pode ser recomendada para descartar a presença de carcinoma de células escamosas, especialmente em pacientes com HS grave ou quando há incerteza no diagnóstico. As culturas bacterianas geralmente não são necessárias, a menos que haja suspeita de uma infecção secundária ou de outro diagnóstico alternativo (BALLARD; SHUMAN, 2024).

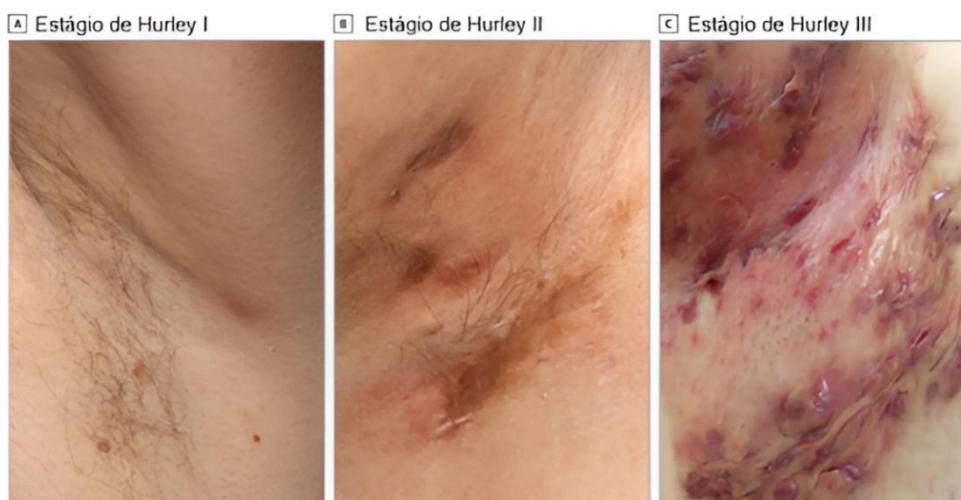
Exames de imagem geralmente não são úteis para o diagnóstico da HS, mas a ultrassonografia pode ser usada no pré-operatório para identificar a extensão dos tratos sinusais. Além disso, outras imagens, como a ressonância magnética, podem ser necessárias em casos graves de HS, principalmente na região perianal (BALLARD; SHUMAN, 2024).

Vários sistemas de pontuação são comumente usados para avaliar a gravidade fenotípica da doença e a eficácia do tratamento. Dentre eles, os mais utilizados são o Hurley score e o *International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System* (IHS4)

(SARTORIUS et al., 2009; ZOUBOULIS et al., 2015¹; VAN DER ZEE; JEMEC, 2015).

A conduta terapêutica é orientada pelos critérios de Hurley, que classifica a HS em três estágios (I, II e III) e se baseia em aspectos clínicos como a presença de cicatrizes e tratos sinusais (Figura 3) (HESSAM et al., 2018). Embora sejam úteis para a classificação inicial da HS, os critérios de Hurley são estáticos e podem não ser sensíveis o suficiente para acompanhar as mudanças clínicas ao longo do tempo ou para avaliar a eficácia do tratamento (ZOUBOULIS et al., 2015¹).

Figura 3. Diferentes estágios de Hurley. **A)** Estágio de Hurley I: lesão inflamada sem cicatrização; **B)** Estágio de Hurley II: cicatrizes e nódulos inflamados separados por pele clinicamente não afetada; **C)** Estágio de Hurley III: lesões coalescentes (túneis inflamados, nódulos, cicatrizes)



Fonte: Adaptado de Saunte; Jemec, 2017

Por outro lado, o “International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System” (IHS4) é um sistema de pontuação mais recente que foi desenvolvido para avaliar a gravidade da HS de uma forma mais completa e abrangente. Ele leva em consideração quatro aspectos da doença: lesões, sintomas, extensão das lesões e qualidade de vida; e a pontuação é baseada na contagem de nódulos inflamatórios, abscessos e túneis (Tabela 1). O IHS4 pode ser útil para detectar mudanças no quadro clínico ao longo do tempo e durante o tratamento (ZOUBOULIS et al., 2017).

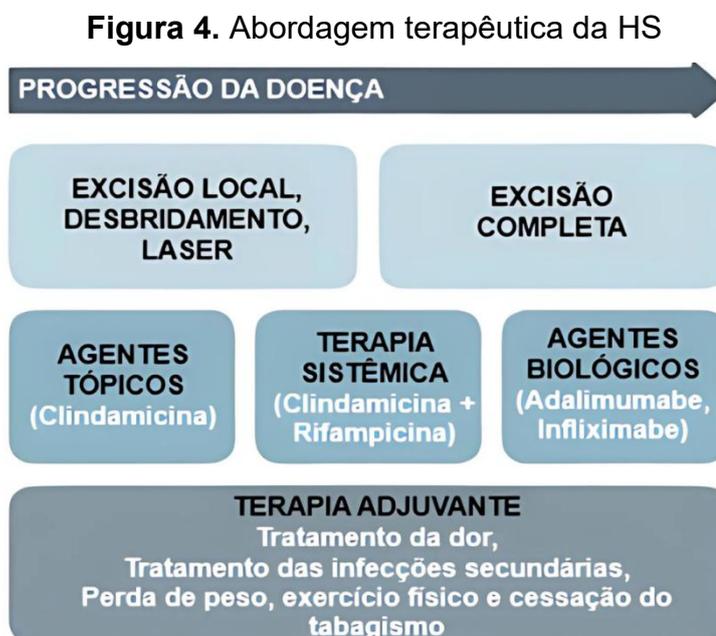
Tabela 1. *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)*

Leve	≤3 pontos (número de nódulos ×1 e número de abscessos ×2)
Moderado	4–10 pontos (número de nódulos ×1, número de abscessos ×2 e número de túneis drenantes (fistulas/tratos sinusais)×4)
Grave	≥11 pontos (número de nódulos ×1, número de abscessos ×2 e número de túneis drenantes (fistulas/tratos sinusais) ×4)

Dado extraído e adaptado de SABAT et al., 2020.

2.1.4 Tratamento

O tratamento da HS envolve uma abordagem multidisciplinar, geralmente orientada pelo estadiamento de Hurley, fundamental para gerenciar a dor e proporcionar estratégias para o alívio aos pacientes. Algumas das opções de tratamento incluem analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, corticosteroides, imunomoduladores, intervenções cirúrgicas e terapias complementares, como mudanças na dieta e exercícios físicos regulares (Figura 4) (JAFARI et al., 2020).



Fonte: Adaptado de Zouboulis et al., 2015¹

Nos estágios iniciais da doença, os antibióticos tópicos são considerados o

tratamento de primeira linha (BALLARD; SHUMAN, 2024). No entanto, é necessário que a frequência e a duração do uso de antibióticos no tratamento da HS sejam cuidadosamente determinadas, a fim de equilibrar os benefícios potenciais do uso de antibióticos com os danos potenciais associados à resistência aos antibióticos (JAFARI et al., 2020).

Agentes hormonais, como contraceptivos orais combinados contendo estrogênio, acetato de ciproterona, espironolactona, metformina e finasterida, podem ser indicados como monoterapia para pacientes do sexo feminino com HS leve a moderada ou em combinação com outros tratamentos para HS grave. Quanto aos retinóides, a acitretina pode ser superior à isotretinoína para o tratamento da HS, mas faltam estudos comparativos (ALIKHAN et al., 2019²).

Em relação aos imunossupressores, uma corticoterapia sistêmica de curto prazo pode ser recomendada para condições agudas ou como ponte para outros tratamentos. Em pacientes com HS grave que não respondem suficientemente às terapias padrão recomendadas, a terapia com corticosteroides sistêmicos de longo prazo reduzida para a menor dose possível pode ser considerada como uma opção alternativa, como terapia adjuvante (ALIKHAN et al., 2019²).

Dado o papel dos mediadores inflamatórios na progressão da HS, a imunomodulação está se tornando cada vez mais popular no tratamento da HS, especialmente em casos moderados a graves da doença. Dentre os inibidores de TNF- α , o adalimumabe foi o primeiro medicamento aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pela Food and Drug Administration (FDA) em 2015 para tratar HS moderada a grave, sendo recomendado como tratamento imunobiológico de primeira linha (PERNG et al., 2017).

O infliximabe também é indicado para o tratamento da HS moderada a grave como opção de segunda linha. Todavia, estudos adicionais são necessários para determinar a dosagem ideal para o tratamento da HS com infliximabe. Outros inibidores de TNF- α , como o etanercepte e o golimumabe, e outras classes de medicamentos, como anakinra e ustequinumabe, também foram estudados no tratamento da HS; mas ainda não possuem aprovação do FDA para esse fim e precisam de mais evidências científicas (ALIKHAN et al., 2019²).

Até 31 de outubro de 2023, o adalimumabe permaneceu como o único medicamento imunobiológico aprovado pela FDA para HS até que o secuquinumabe recebeu a aprovação da FDA para a mesma condição. O secuquinumabe é um medicamento biológico que tem como alvo preferencial a interleucina-17 (IL-17) (MARTORA et al., 2023). Em um estudo retrospectivo multicêntrico, 31 pacientes que falharam ou foram contraindicados para pelo menos um anti-TNF-alfa foram tratados com secuquinumabe. Nesse estudo, 41% dos pacientes na semana 28 atingiram o Hidradenitis Suppurativa Clinical Response Score (HiSCR), com o único efeito adverso observado sendo uma erupção facial semelhante à acne (RIBERO et al., 2021).

Estudos recentes destacam a investigação de outros fármacos imunobiológicos para o tratamento da HS. Alguns deles incluem: anticorpos monoclonais inibidores da IL-17A: bimequizumabe (GLATT et al., 2017); inibidor da IL-1 β : canaquinumabe (HOURIET et al., 2017); inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE4): apremilast (VOSEN et al., 2019); inibidor da IL-23: guselcumabe (KOVACS; PODDA, 2019); inibidor da proteína CD20: rituximabe (TAKAHASHI et al., 2018); inibidor da via CD40: Iscalimabe; inibidor do receptor IL-36: Espesolimabe e entre outros (MARKOTA ČAGALJ et al., 2022).

Nos casos de lesões crônicas graves que não respondem à terapia antibiótica ou anti-inflamatória, a intervenção cirúrgica pode ser considerada como uma opção de tratamento. Porém, isso não deve ser considerado como único tratamento, pois a recorrência é inevitável na maioria dos pacientes (ALIKHAN et al., 2019¹).

Outra opção de tratamento é a laserterapia que tem como objetivo reduzir a inflamação e prevenir a extensão das lesões através da destruição do aparelho pilossebáceo (VEKIC; CAINS, 2017). A ablação com laser de CO₂ e o laser de granada de alumínio e ítrio dopado com neodímio (Nd:YAG) surgem como opções terapêuticas promissoras para a HS, proporcionando destruição tecidual focada, redução da carga lesional e baixa invasividade, especialmente em pacientes nos estágios II-III de Hurley (ALIKHAN et al., 2019¹; CHAWLA et al., 2022).

O tratamento da HS também envolve o gerenciamento das comorbidades que podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento do processo patológico, independentemente do estágio da doença (BALLARD; SHUMAN, 2024). Pacientes

fumantes e/ou obesos apresentam uma progressão mais grave da HS. Por essa razão, o aconselhamento e ajuda para perda de peso e cessação do tabagismo são fundamentais para o tratamento (BUKVIĆ et al., 2020).

Para escolher o tratamento mais adequado deve ser considerada a gravidade do quadro clínico, a sintomatologia dos pacientes e a resposta individual aos diferentes tratamentos disponíveis (BRASIL, 2020).

2.2 Características Gerais dos Neutrófilos

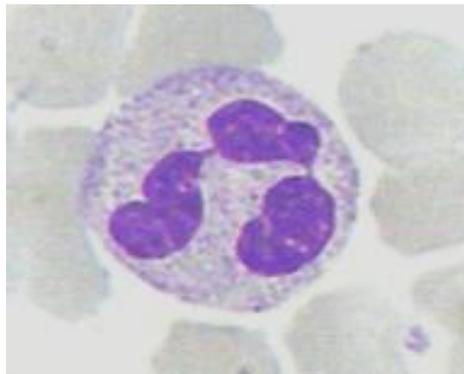
Dentre os glóbulos brancos, os neutrófilos são os mais abundantes, representando cerca de 50% a 70% dos leucócitos circulantes no sangue periférico (JUNQUEIRA, 2013). Os neutrófilos possuem um tempo de vida médio de 6 a 12 horas na circulação, em condições fisiológicas, podendo aumentar para 2 a 5 dias no tecido, em condições inflamatórias (PILLAY et al., 2010; PRUCHNIAK et al., 2013; MAYADAS et al., 2014). No entanto, ainda não há um consenso a respeito do seu tempo de meia-vida (PILLAY, 2010; TAK et al., 2013).

Devido à dificuldade no cultivo celular *in vitro* dos neutrófilos pelo curto período de vida que eles apresentam, essas células foram por muito tempo consideradas como componentes exclusivos da resposta imune inata, tendo pouco ou nenhum envolvimento na resposta imune adaptativa. Todavia, estudos têm revelado que os neutrófilos também podem desempenhar um papel na ativação e modulação da resposta imune adaptativa por meio da liberação de mediadores, incluindo citocinas imunorreguladoras capazes de comandar a rede de sinalização e interagir com outras células do sistema imune modulando sua resposta (SILVA, 2015; LELIEFELD et al., 2015; MEINDERTS et al., 2019).

Em um adulto saudável a produção de neutrófilos no estado estacionário é extensa, sendo geradas $1 \text{ a } 2 \times 10^{11}$ células por dia (BORREGAARD, 2010). Outra característica dos neutrófilos é que estes são os únicos entre os leucócitos, capazes de se deslocar ao longo do endotélio vascular em estresse de cisalhamento significativamente alto (MAYADAS et al., 2014). Os neutrófilos são células arredondadas com diâmetros entre 10 e 14 μm , têm núcleo segmentado constituído por

dois a cinco lóbulos e apresentam em seu citoplasma diferentes tipos de grânulos contendo reservas de proteínas e peptídeos destinados à digestão e morte de microorganismos (Figura 5) (JUNQUEIRA, 2013).

Figura 5. Neutrófilo segmentado apresentando três lóbulos e grânulos citoplasmáticos

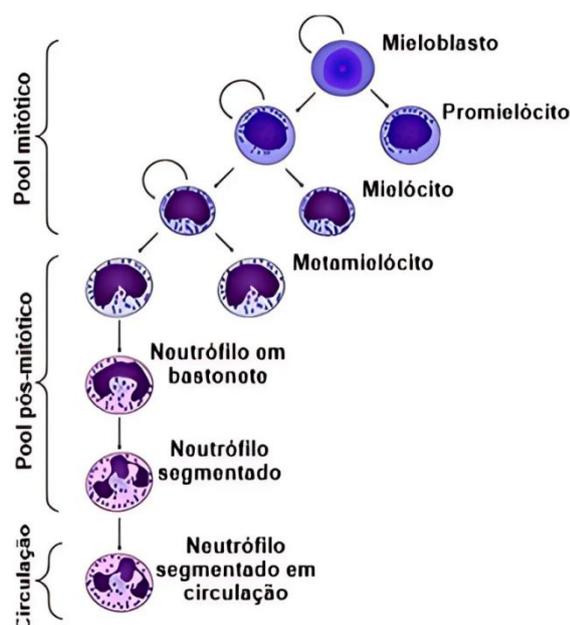


Fonte: Carvalho, 2015

2.2.1 *Desenvolvimento, Ativação e Funções dos neutrófilos*

Os neutrófilos, bem como os demais granulócitos, se desenvolvem na medula óssea por meio da proliferação e diferenciação das células tronco hematopoiéticas, através da estimulação de citocinas, principalmente o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). Esse processo envolve vários estágios de maturação que abrangem pró-mielócitos, mielócitos, metamielócitos e bastonetes, até a completa segmentação do núcleo, (Figura 6) (BARDOEL et al., 2014).

Figura 6. Estágios da maturação dos neutrófilos



Fonte: Adaptado de Tak et al., 2013

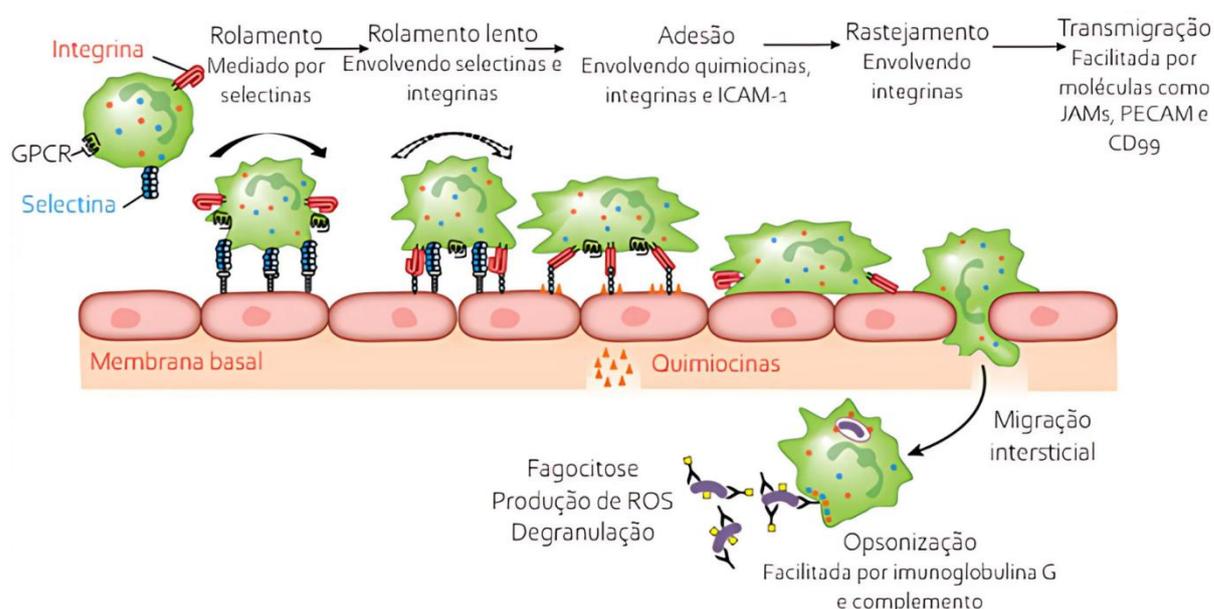
Os receptores de quimiocina CXCR4 e CXCR2 expressos em células endoteliais, estromais e osteoclastos, são essenciais para manutenção e liberação dos neutrófilos na medula óssea, respectivamente. Esses receptores fazem com que os neutrófilos fiquem retidos na medula até completar sua maturação, esse processo é denominado *homing*. Após maturação, os neutrófilos são estimulados via CXCR2 e G-CSFR para serem liberados na corrente sanguínea, onde permanecem quiescentes até sua ativação (SILVA, 2015).

Quando ocorre uma injúria física, mecânica ou infecção, sinais inflamatórios produzidos pelas células do hospedeiro e pelo patógeno desencadeiam uma série de respostas no organismo. Inicialmente, macrófagos residentes no tecido recrutam neutrófilos circulantes para o local da lesão. Em seguida, há a estimulação da expressão de moléculas de adesão, como as selectinas (E,P-selectinas) e as integrinas (ICAMs) pelas células endoteliais próximas ao local da inflamação. Por fim, a sinalização via IL-17 promove o aumento da produção de leucócitos nas células progenitoras da medula óssea. Desse modo, inicia-se a cascata de recrutamento dos neutrófilos (Figura 7) (MAYADAS et al., 2014).

Os neutrófilos são capazes de migrar rapidamente para o local da infecção e

mediar as fases iniciais da inflamação, por isso são considerados a primeira linha de defesa do sistema imunológico. Para chegar até o local afetado, os neutrófilos precisam se deslocar através dos vasos sanguíneos e atravessar o endotélio. Essa migração dos neutrófilos dos vasos sanguíneos para o sítio da infecção ocorre através da interação entre as selectinas e integrinas presentes no endotélio e nos neutrófilos. Essas moléculas promovem o rolamento, a firme adesão dos neutrófilos ao endotélio e transmigração dessas células através do endotélio e membrana basal (Figura 7) (KENNEDY; DELEO, 2009).

Figura 7. Cascata de recrutamento dos neutrófilos. *GPCR*, receptor acoplado à proteína G; *ICAM-1*, molécula de adesão intercelular 1; *JAMs*, moléculas de adesão juncional; *PECAM*, molécula de adesão celular endotelial plaquetária; *CD99*, cluster de diferenciação 99; *ROS*, espécies reativas de oxigênio



Fonte: Adaptado de Mayadas et al., 2014

Uma vez no espaço intersticial, os neutrófilos deixam de detectar as quimiocinas na superfície endotelial apical e passam a detectar aquelas provenientes da fonte tecidual da inflamação e assim, migram para o local da infecção, atraídos por estímulos quimiotáticos. Os neutrófilos são totalmente ativados após a entrada no tecido

(MAYADAS et al., 2014).

O reconhecimento do patógeno ocorre através de receptores do tipo Fc (FcγRIIa/ CD32, FcγRIIIb/ CD16 e FcγRIV) presentes na membrana do neutrófilo, como também através de receptores de reconhecimento padrão (PRRs), principalmente os do tipo Toll (TLRs) (SILVA, 2015). O reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs) por parte dos neutrófilos pode resultar na fagocitose do patógeno, degranulação, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e liberação de redes extracelulares de neutrófilos (NETs) “Neutrophil Extracellular Traps” (BORREGAARD, 2010; MAYADAS et al., 2014).

A fagocitose é o processo através do qual os neutrófilos, assim como as demais células que compõem o grupo de fagócitos profissionais, englobam e digerem os patógenos (SOEHNLEIN; LINDBOM, 2010). Após a fagocitose, tanto os neutrófilos ativados quanto os neutrófilos circulantes não ativados tornam-se espontaneamente apoptóticos e são fagocitados pelos macrófagos, um processo crucial para o término da resposta inflamatória. (SILVA, 2015).

Já a degranulação é um processo de exocitose, no qual os grânulos presentes no citoplasma são mobilizados e se fundem ou com o fagossomo, dando origem ao fagolisossomo que assume capacidade microbicida; ou com a membrana plasmática, liberando o seu conteúdo extracelularmente e estabelecendo um ambiente inóspito para microorganismos invasores (AMULIC et al., 2012; BARDOEL et al., 2014). A fusão dos grânulos com a membrana plasmática do fagolisossomo é especialmente relevante para o processo de “*burst*” oxidativo (BORREGAARD, 2010; SILVA, 2015).

Essa fusão permite a montagem da NADPH oxidase para conversão do oxigênio em moléculas oxidantes (superóxido, peróxido de hidrogênio e ácidos hálcos) chamadas de ROS (BORREGAARD, 2010; SILVA, 2015). A produção e liberação de espécies reativas de oxigênio são processos controlados, no entanto, sua liberação desordenada é uma das principais causas de diversas doenças inflamatórias, já que as ROS contêm enzimas que degradam o tecido adjacente (KOBAYASHI; DELEO, 2009; PRUCHNIAK et al., 2013).

Um estudo realizado por Brinkmann et al. (2004) identificou outro mecanismo de

defesa dos neutrófilos contra patógenos. Esse estudo demonstrou que os neutrófilos ativados são capazes de gerar redes extracelulares, conhecidas como NETs, através de modificações citoplasmáticas e nucleares (THIERRY; ROCH, 2020). A formação dessas estruturas geralmente é acompanhada pela morte dos neutrófilos, processo denominado de Netose, que se distingue de outros tipos de morte celular programada (VOROBEVA, 2020).

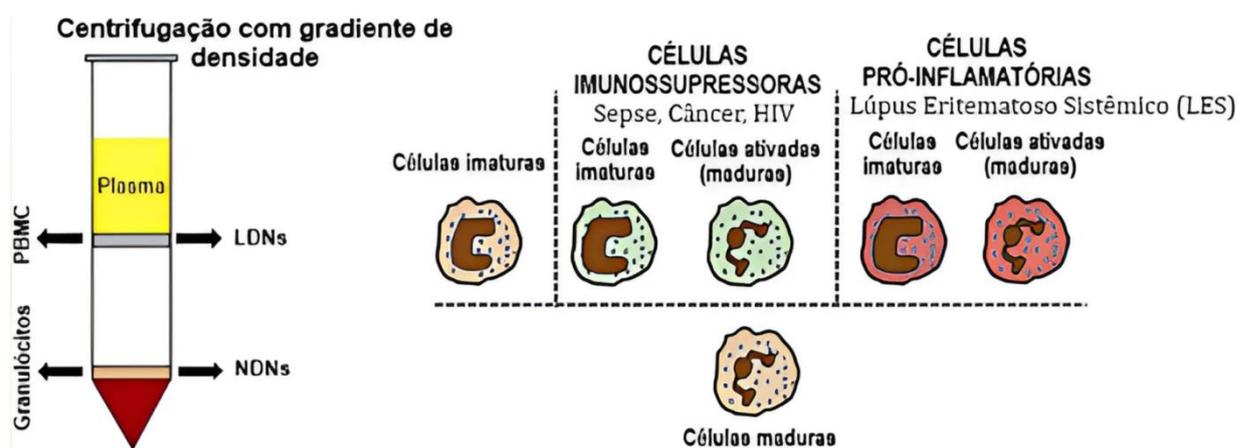
A função das NETs é complexa e pode ter tanto efeitos anti-inflamatórios quanto pró-inflamatórios e pró-trombóticos (KAPLAN; RADIC, 2012; SABBATINI et al., 2021; ACKERMANN et al., 2021). Embora as NETs possam capturar patógenos e modular a resposta imune, sua liberação excessiva pode estar associada à patogênese de várias doenças (SILVA, 2015).

2.2.2 Neutrófilos de Baixa Densidade (LDN)

Em 1986, Hacbarth e Kajdacsy-Balla identificaram células com morfologia semelhante à dos neutrófilos em preparações de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) “Peripheral Blood Mononuclear Cell”, às quais denominaram de granulócitos de baixa densidade flutuante. Após a centrifugação do sangue em gradiente de densidade, como o Ficoll (BOYUM, 1968), os neutrófilos maduros de densidade normal (NDN) “Normal Density Neutrophils”, também chamados de neutrófilos de alta densidade (HDN) “High Density Neutrophils”, sedimentam sobre os glóbulos vermelhos, naturalmente (Figura 9) (CARMONA-RIVERA; KAPLAN, 2013; HSU et al., 2020).

Por outro lado, os neutrófilos imaturos, bem como os neutrófilos maduros ativados *in vivo* sob condições inflamatórias, exibem propriedades alteradas de fluabilidade celular e, portanto, sedimentam dentro da fração de PBMC, sendo denominados como neutrófilos de baixa densidade (LDN) “Low Density Neutrophils” (Figura 8). A presença de LDNs tem sido identificada em pacientes com diversas doenças inflamatórias e autoimunes, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, sepse, câncer, vasculite e infecções por HIV (SCAPINI; CASSATELLA, 2014; WRIGHT et al., 2017).

Figura 8. Subpopulações de neutrófilos isolados por gradiente de densidade



Fonte: Adaptado de Scapini; Cassatella, 2014

Os LDNs são uma população heterogênea de neutrófilos que apresentam propriedades imunossupressoras, possuindo fenótipos pró-tumorais. Ao contrário dos NDNs, que exibem fenótipos antitumorais (SHAUL, et al. 2019; HSU et al., 2020). A origem dos LDNs ainda não é completamente compreendida e não há consenso científico sobre ela. Uma das hipóteses é que os LDNs são neutrófilos imaturos liberados da medula óssea na circulação sanguínea em resposta a estímulos inflamatórios. Outra hipótese é que os LDNs são formados por neutrófilos ativados que degranulam na circulação sanguínea em resposta a certos estímulos inflamatórios, liberando grânulos e alterando sua densidade (DENNY et al. 2010; SAGIV et al. 2015).

Os LDNs apresentam uma maior capacidade de sintetizar mediadores pró-inflamatórios, como IFN do tipo 1, IFN- γ e TNF- α , em comparação com os NDNs, mediante tipos específicos de estimulação, incluindo fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) ou poliinosínico: ácido policitídílico. Além disso, os LDNs exibem capacidade fagocítica reduzida, no entanto, possuem uma capacidade consideravelmente aumentada de formar armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) (DENNY et al., 2010; CARMONA-RIVERA; KAPLAN, 2013).

Foi observado que os LDNs tanto de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), quanto de pacientes com artrite reumatoide (AR) apresentam um perfil de expressão gênica diferente dos neutrófilos convencionais (WRIGHT et al., 2017; TAY et

al., 2020). No contexto de ambas as doenças, os LDNs são capazes de produzir ROS e elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, além de atuar sobre as células endoteliais, aumentando o dano vascular em pacientes com LES e vasculite. Além do mais, os LDNs de pacientes com LES e AR possuem capacidade fagocítica reduzida e são mais propensos a formar NETs, favorecendo a inflamação crônica e a gravidade da doença (DENNY et al., 2010; VILLANUEVA et al., 2011; WRIGHT et al., 2017; TAY et al., 2020).

A presença de LDNs em pacientes com sepse foi correlacionado com a gravidade da doença e com a perda da função em células TCD8 e NK, além da redução nas capacidades funcionais como a fagocitose. Nesse estudo, os pacientes sépticos apresentaram na membrana dos neutrófilos um aumento na expressão de PDL-1 (Programmed deathligand 1), uma molécula com propriedades imunomoduladoras que ao se ligar em seu receptor dispara sinais inibitórios em linfócitos (PATERA et al., 2016).

Outro estudo identificou uma expressão elevada de PDL-1 em neutrófilos no sangue total de pacientes com HIV, correlacionada com uma maior frequência de LDNs nas PBMCs desses pacientes em comparação com indivíduos saudáveis. Também foram observados nesses pacientes altos níveis plasmáticos de arginase-1, enzima que converte a arginina (aminoácido essencial para a proliferação e função de células T) em ornitina, resultando na supressão da resposta imune (BOWERS et al., 2014).

Esse aumento de arginase-1 também pode explicar a presença de LDNs no sangue periférico e na placenta de mulheres grávidas, onde a expressão aumentada dessa enzima contribui para regular a resposta imune materna, prevenindo uma rejeição do feto e protegendo-o contra possíveis danos (SSEMAGANDA et al., 2014; BERT et al., 2021).

Um estudo recente explorou o papel dos LDNs em pacientes com hidradenite supurativa. Os pesquisadores observaram uma frequência significativamente maior de LDNs circulantes em pacientes com HS em comparação aos controles saudáveis (4,65% vs. 1,45%, $P = 0.010$). Além disso, foi identificado um fenótipo ativado dos LDNs em pacientes com HS, sugerindo que esses neutrófilos desempenham um papel ativo na fisiopatologia da doença, possivelmente mediando respostas imunológicas

exageradas (VERMA et al., 2024).

Esses achados sugerem que os LDNs podem estar diretamente envolvidos na inflamação crônica da HS, mas os mecanismos pelos quais essas células contribuem para a progressão da doença ainda não estão totalmente esclarecidos. Apesar dos avanços na compreensão da HS, a influência dos LDNs na patogênese da doença ainda é pouco explorada, dificultando o esclarecimento dos mecanismos inflamatórios subjacentes. Investigar o papel funcional dos LDNs na HS é essencial para esclarecer sua influência na modulação da resposta imune e no agravamento do processo inflamatório. Essa compreensão pode não apenas aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia da HS, mas também fornecer bases para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas mais eficazes e direcionadas.

3 METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Imunologia do Instituto Keizo Asami (iLIKA-UFPE) e faz parte de um projeto aprovado para coleta de dados pelo Comitê de Ética envolvendo pesquisas com seres humanos da Universidade Federal de Pernambuco sob o número de CAAE: 03096118.1.0000.5208 e do parecer consubstanciado 4.288.614 (ANEXO A).

3.1 Seleção de Doadores e Coleta de Amostras

Quarenta e nove pacientes de ambos os sexos, diagnosticados com HS, independentemente do uso de tratamento farmacológico, foram convidados a participar do projeto de pesquisa. Esses pacientes foram atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), sob supervisão da médica dermatologista, Dra. Roberta Siqueira. Ao todo, doze pacientes estavam sem tratamento farmacológico para HS no dia da coleta. Para determinar a gravidade e extensão das lesões na HS, os pacientes foram classificados de acordo com os estágios de Hurley (I, II e III) e o *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4).

Após o aceite e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos voluntários ou responsáveis legais (ANEXOS B e C), além do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) pelos menores de 18 anos (ANEXO D) foram coletados 8mL de sangue periférico por punção venosa à vácuo utilizando 2 tubos de EDTA K3 VACUETTE® 4mL estéreis e descartáveis.

Ao todo foram coletadas cinquenta e sete amostras, incluindo oito indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, sem diagnóstico de HS ou qualquer outra doença inflamatória ou infecciosa. Esses indivíduos controles foram selecionados através de uma anamnese, por meio de um questionário, para verificar se na semana anterior à coleta o voluntário havia sido exposto à gripe, resfriado ou qualquer outra condição que pudesse comprometer o sistema imunológico do mesmo. As amostras biológicas coletadas foram imediatamente transportadas e processadas no Instituto Keizo Asami

(iLIKA/UFPE).

3.2 Isolamento de Células Sanguíneas

Foram coletados 8mL de sangue periférico em tubos com EDTA para isolamento das células em estudo, realização da marcação celular e análise por citometria de fluxo. Para obtenção dos neutrófilos de baixa densidade (LDNs), foi realizado o isolamento das células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), através da centrifugação de densidade com Histopaque1077® (Sigma-Aldrich), 1.500rpm por 20min. à temperatura ambiente. As células foram recuperadas no halo celular formado após a centrifugação, lavadas com solução salina tamponada (PBS 1X) e contadas na câmara de Neubauer, verificando a viabilidade celular através do corante azul de Trypan na concentração de 5 μ l.

3.3 Marcação Celular por Citometria de Fluxo

Após separação e contagem, as PBMCs (1×10^6) foram marcadas com os anticorpos de superfície para a identificação dos LDNs (anti-CD3-FITC (clone: OKT3) 1 μ l, anti-CD14-Alexa fluor 700 (clone: M5E2) 5 μ l, anti-CD15-BV711 (clone: W6D3) 0,5 μ l, anti-CD16-BV480 (clone: 3G8) 1 μ l, anti-CD11b-PE-CF594 (clone: M1/70) 2,5 μ l, Fixable Viability Stain-575V (código: 565694) 1 μ l), as amostras foram incubadas por 30min. à temperatura ambiente, no escuro. Posteriormente, as amostras foram lavadas com solução salina tamponada contendo 2% de Soro Fetal Bovino (PBS+SBF 2%). Em seguida, as PBMCs foram submetidas à fixação com paraformaldeído 2% (PFA 2%) por 20min. à temperatura ambiente, no escuro. Em seguida, as amostras foram lavadas mais uma vez e as células foram ressuspendidas em 300 μ l de PBS+SBF 2% e os tubos foram estocados à 4°C até o momento da leitura no citômetro de fluxo FACSymphony™ A5 (BD™). As análises dos resultados foram realizadas através do programa FlowJo (FlowJo™).

3.3.1 Estratégia de gate para identificação dos Neutrófilos de Baixa Densidade (LDNs)

Inicialmente as PBMCs foram identificadas pelos parâmetros FSC-SSC, em seguida foram selecionadas as Single Cells utilizando os parâmetros FSC/A-FSC/H. Para a análise da viabilidade celular foram utilizados os parâmetros FSC-Live. Os monócitos, por sua vez, foram selecionados de acordo com a expressão de CD11b+/CD3-. Em seguida, os LDNS foram identificados através dos parâmetros SSC-CD16+ e posteriormente foram selecionados através da expressão de CD15+/CD14- (APÊNDICE A).

3.4 Análise Estatística

O software GraphPad Prism 10 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) foi utilizado para a realização dos testes estatísticos. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar se as frequências de LDNs seguiam uma distribuição normal. Para os dados não paramétricos foi utilizado o teste de Mann-Whitney U, levando-se em consideração de significância o valor de p menor que 0,05. Além disso, foram calculados a média e o desvio padrão das frequências de LDNs para as amostras controle. Para a comparação intragrupo da frequência de neutrófilos de baixa densidade com as características demográficas, foram calculados a média e o desvio padrão das frequências de LDNs, estratificadas por faixa etária, para pacientes de ambos os sexos diagnosticados com HS.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Relação entre a frequência de LDNs e as características demográficas de sexo e idade dos pacientes diagnosticados com Hidradenite Supurativa

O estudo incluiu um total de 49 amostras de sangue periférico de pacientes diagnosticados com HS, sendo 26 de pacientes do sexo feminino (Tabela 2) e 23 de pacientes do sexo masculino (Tabela 3). Os dados obtidos foram organizados para possibilitar a associação entre a frequência de LDNs presentes no sangue periférico dos pacientes e as características demográficas da população estudada, como sexo e idade.

Tabela 2. Contagem dos pacientes do sexo feminino diagnosticados com HS incluídos no estudo.

Faixa etária	Quantidade de pacientes	Média da frequência de LDNs	±DP
11 a 21 anos	9	1,35	0,71
22 a 32 anos	10	0,44	0,21
33 a 43 anos	2	0,20	0,11
44 a 54 anos	5	0,54	0,28

* Desvio Padrão (±DP).

Conforme apresentado na Tabela 2, a faixa etária de 11 a 21 anos, composta por nove pacientes, apresentou uma média de LDNs de $1,35 \pm 0,71$. Já a faixa de 22 a 32 anos, com dez pacientes, exibiu uma média de $0,44 \pm 0,21$. Para a faixa etária de 33 a 43 anos, constituída por dois pacientes, a média foi de $0,20 \pm 0,11$, enquanto na faixa

de 44 a 54 anos, com cinco pacientes, a média observada foi de $0,54 \pm 0,28$. Embora a faixa etária com maior número de pacientes tenha sido de 22 a 32 anos, a maior frequência de LDNs foi observada na faixa de 11 a 21 anos, indicando uma maior intensidade do processo inflamatório nesta faixa.

Tabela 3. Contagem dos pacientes do sexo masculino diagnosticados com HS incluídos no estudo.

Faixa etária	Quantidade de pacientes	Média da frequência de LDNs	±DP
11 a 21 anos	7	0,17	0,08
22 a 32 anos	12	0,79	1,28
33 a 43 anos	3	0,67	0,26
44 a 54 anos	0	-	-
55 a 65 anos	1	0,30	-

* Desvio Padrão (±DP).

Em relação ao sexo masculino, a faixa etária de 11 a 21 anos, composta por sete pacientes, apresentou uma média de LDNs de $0,17 \pm 0,08$. Já a faixa de 22 a 32 anos, com doze pacientes, exibiu uma média de $0,79 \pm 1,28$. Para a faixa etária de 33 a 43 anos, composta por três pacientes, a média foi de $0,67 \pm 0,26$. Não houve pacientes na faixa de 44 a 54 anos. Por fim, na faixa etária de 55 a 65 anos, foi registrado apenas um paciente, cuja frequência de LDNs foi de 0,30. A faixa etária de 22 a 32 anos destacou-se como a que apresentou tanto o maior número de pacientes quanto uma maior intensidade do processo inflamatório, se utilizarmos como parâmetro a frequência elevada de LDNs (Tabela 3).

A maior incidência da HS é entre 11 e 30 anos, em ambos os sexos, afetando mais frequentemente mulheres (OLIVEIRA et al., 2015). Embora a idade média de início da HS seja aos 20 anos; a doença pode acometer crianças e mulheres na pós-menopausa, o que é raro de acontecer. Menos de 2% dos pacientes têm início da doença antes dos 11 anos de idade, havendo um declínio na prevalência após os 55 anos (PALMER; KEEFE, 2001; MILLER et al., 2016).

Os nossos resultados estão em concordância com a literatura, considerando que a maioria dos pacientes apresentados nas tabelas acima encontram-se na segunda e terceira décadas de vida e são predominantemente do sexo feminino, conforme detalhado nas Tabelas 2 e 3.

4.2 Relação entre a frequência de LDNs e o *Hurley Score* e o *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)*

Os resultados da frequência de LDNs dos pacientes foram organizados com base nos três estágios dos critérios de Hurley, permitindo a associação entre a frequência de LDNs e os sistemas de pontuação utilizados (Hurley e IHS4).

A média da frequência de LDNs para as amostras controles foi de 0,46%±0,32 (Tabela 4). Esse valor foi adotado como referência para comparação com as amostras dos pacientes. Para facilitar a visualização, as amostras com frequência de LDNs superiores a 0,46% foram destacadas em cinza nas tabelas correspondentes.

Tabela 4. Média da frequência de LDNs e desvio padrão das amostras controle.

Sample	Média da frequência de LDNs	±DP
8	0,46	0,32

*Desvio Padrão (±DP).

Apenas dois pacientes foram classificados no estágio I dos critérios de Hurley. Um paciente apresentou uma frequência maior de LDNs circulantes em comparação aos controles saudáveis (0,47% vs. 0,46%, $p = 0,57$). O mesmo paciente foi

classificado em um nível grave da HS de acordo com o IHS4. Enquanto o outro paciente, classificado em um nível leve de acordo com o IHS4, manteve uma frequência de LDNs circulantes dentro do valor de referência dos controles saudáveis (Tabela 5).

Tabela 5. Associação entre a frequência de LDNs e a gravidade da HS em pacientes classificados no estágio I dos critérios de Hurley.

Sample	Frequência de LDNs	Hurley	IHS4
			<u>≤ 3 pontos (Leve)</u>
1. Paciente 165	0,33	I	0
			<u>≥ 11 pontos (Grave)</u>
1. Paciente 191	0,47	I	11

Vinte e sete pacientes foram classificados no estágio II dos critérios de Hurley. Doze pacientes apresentaram uma frequência maior de LDNs circulantes em comparação aos controles saudáveis (4,85%; 2,11%; 1,25%; 1,17%; 1,88%; 0,53%; 0,53%; 0,84%; 2,45%; 1,56%; 0,83%; 0,64% vs. 0,46%, $p = 0,69$). Desses, nove pacientes foram classificados em um nível moderado da HS e três pacientes foram classificados em um nível grave da HS de acordo com o IHS4 (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre a frequência de LDNs e a gravidade da HS em pacientes classificados no estágio II dos critérios de Hurley.

Sample	Frequência de LDNs	Hurley	IHS4
			<u>≤ 3 pontos (Leve)</u>
1. Paciente 190	0,085	II	0

2.	Paciente 110	0,25	II	0
3.	Paciente 002	0,19	II	1
4.	Paciente 175	0,45	II	0
5.	Paciente 212	0,44	II	0
6.	Paciente 087	0,087	II	0

4-10 pontos (Moderado)

1.	Paciente 166	4,85	II	8
2.	Paciente 189	0,18	II	4
3.	Paciente 161	0,24	II	10
4.	Paciente 126	0,13	II	4
5.	Paciente 188	0,41	II	4
6.	Paciente 054	0,19	II	6
7.	Paciente 200	2,11	II	8
8.	Paciente 201	1,25	II	9
9.	Paciente 174	1,17	II	9
10.	Paciente 186	1,88	II	10
11.	Paciente 105	0,21	II	4
12.	Paciente 198	0,53	II	4
13.	Paciente 210	0,53	II	7
14.	Paciente 211	0,13	II	5
15.	Paciente 213	0,84	II	8
16.	Paciente 220	0,32	II	6
17.	Paciente 221	0,45	II	5
18.	Paciente 224	2,45	II	9

≥ 11 pontos (Grave)

1.	Paciente 169	1,56	II	> 11
2.	Paciente 154	0,83	II	11
3.	Paciente 197	0,64	II	> 11

Conforme a Tabela 6, outros quinze pacientes mantiveram uma frequência de LDNs circulantes dentro do valor de referência dos controles saudáveis (< 0,46%). Desses, seis pacientes foram classificados em um nível leve da HS e nove pacientes foram classificados em um nível moderado da HS de acordo com o IHS4. Nenhum paciente com frequência de LDNs dentro do valor de referência foi classificado em um nível grave da HS de acordo com o IHS4.

Vinte pacientes foram classificados no estágio III dos critérios de Hurley. Sete pacientes apresentaram uma frequência maior de LDNs circulantes em comparação aos controles saudáveis (1,05%; 0,62%; 0,59%; 1,19%; 1,09%; 1,56%; 0,50 vs. 0,46%, $p = 0,77$). Todos os sete pacientes foram classificados em um nível grave da HS de acordo com o IHS4 (Tabela 7).

Tabela 7. Associação entre a frequência de LDNs e a gravidade da HS em pacientes classificados no estágio III dos critérios de Hurley.

Sample	Frequência de LDNs	Hurley	IHS4
<u>≤ 3 pontos (Leve)</u>			
1. Paciente 184	0,33	III	1
2. Paciente 107	0,13	III	1
<u>4-10 pontos (Moderado)</u>			
1. Paciente 151	0,089	III	4
2. Paciente 217	0,22	III	4
<u>≥ 11 pontos (Grave)</u>			
1. Paciente 026	0,40	III	> 11
2. Paciente 132	0,087	III	> 11
3. Paciente 015	1,05	III	> 11
4. Paciente 030	0,21	III	> 11
5. Paciente 097	0,34	III	> 11
6. Paciente 185	0,17	III	> 11
7. Paciente 196	0,32	III	> 11
8. Paciente 096	0,62	III	> 11
9. Paciente 143	0,36	III	> 11
10. Paciente 141	0,59	III	> 11
11. Paciente 160	1,19	III	> 11
12. Paciente 115	0,30	III	> 11
13. Paciente 216	1,09	III	> 11
14. Paciente 179	1,56	III	> 11

15. Paciente 168	0,10	III	> 11
16. Paciente 223	0,50	III	> 11

Ainda de acordo com a Tabela 7, treze pacientes mantiveram uma frequência de LDNs circulantes dentro do valor de referência dos controles saudáveis. Desses, dois pacientes foram classificados em um nível leve da HS, outros dois pacientes foram classificados em um nível moderado da HS e nove pacientes foram classificados em um nível grave da HS de acordo com o IHS4. Foi observado que desses nove pacientes, sete estavam em uso do adalimumabe no momento da coleta do sangue periférico ou já tinham utilizado o medicamento como terapia farmacológica para HS anteriormente à coleta, conforme destacado em cinza na Tabela 8.

Tabela 8. Associação entre a frequência de LDNs e os efeitos da terapia com imunobiológicos em pacientes no estágio grave da HS.

Sample	Frequência de LDNs	IHS4	Tratamento farmacológico (no dia da coleta)	Tratamentos anteriores
1. Paciente 026	0,40	> 11	Metformina	Adalimumabe
2. Paciente 132	0,087	> 11	Adalimumabe	
3. Paciente 030	0,21	> 11	Adalimumabe e Doxiciclina	
4. Paciente 097	0,34	> 11	Adalimumabe e Glifage	
5. Paciente 185	0,17	> 11	Adalimumabe, Bactrim F e Prednisona	
6. Paciente 196	0,32	> 11	Doxiciclina, Dipirona e Pantoprazol	
7. Paciente 143	0,36	> 11	Bactrim F	
8. Paciente 115	0,30	> 11	Adalimumabe	
9. Paciente 168	0,10	> 11	Adalimumabe e Metformina	

Um fenômeno comum em pacientes recebendo terapia anti-TNF- α é o surgimento de complicações hematológicas, incluindo o desenvolvimento de

neutropenia. Geralmente esses efeitos são leves e reversíveis após a interrupção do tratamento (BESSISSOW et al., 2012). O adalimumabe é um anticorpo monoclonal anti-TNF- α que pode influenciar a quantidade e a atividade dos neutrófilos (GOGOLEVA et al., 2021). O TNF- α estimula a produção e a liberação de neutrófilos da medula óssea, portanto o bloqueio dessa citocina pode reduzir essa mobilização, resultando em uma menor contagem de neutrófilos circulantes (KRAUS et al., 2021).

Nossos resultados sugerem uma possível relação entre a frequência de LDNs elevada e a gravidade da HS, pois a maioria dos pacientes classificados no estágio grave pelo IHS4 apresentaram níveis maiores de LDNs ($> 0,46\%$). Por outro lado, a ausência de frequência elevada de LDNs parece estar associada à menor gravidade da doença, visto que todos os pacientes classificados no estágio leve pelo IHS4 apresentaram uma frequência de LDNs dentro do valor de referência dos controles saudáveis ($< 0,46\%$).

Os achados também sugerem que a frequência de LDNs circulantes pode ser melhor confirmada através da avaliação da gravidade das lesões pelo IHS4 do que pelos critérios de Hurley. Esse resultado reforça que o IHS4 é um sistema de pontuação capaz de fornecer uma avaliação mais dinâmica e sensível da gravidade da HS, tanto na prática clínica quanto em ensaios clínicos, contribuindo para uma abordagem mais abrangente e precisa dos pacientes com HS (PANDEY, 2024).

Os valores de p para cada grupo amostral indicam que não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências de LDNs nos pacientes com HS e nos controles de segurança ($p > 0,05$). Esse resultado pode ser atribuído às limitações de uma amostra pequena, o que pode ter dificultado a identificação de diferenças reais.

Apesar dos dados sugerirem uma possível concordância entre o IHS4 e a frequência de LDNs, ainda são necessárias investigações mais aprofundadas para determinar se os LDNs podem ser considerados um biomarcador confiável, dado que a diferença observada entre os pacientes e os controles foi muito pequena e estatisticamente não significativa.

4.3 Relação entre a frequência de LDNs e a resposta aos diferentes tratamentos para Hidradenite Supurativa

A escolha do tratamento para HS é desafiadora e complexa, uma vez que a fisiopatologia da doença não está claramente definida. Tradicionalmente, o tratamento da doença segue um algoritmo progressivo, iniciando com antibióticos tópicos e injeções intralesionais de esteroides para casos leves, e avançando para antibióticos sistêmicos, excisão cirúrgica, ablação a laser e terapias com agentes biológicos em estágios mais graves. No entanto, mesmo sob os melhores cuidados, a natureza persistente da HS representa um desafio no manejo dos sintomas (HENDRICKS et al., 2021).

Os resultados relacionados à frequência de LDNs presentes no sangue periférico dos pacientes foram organizados em tabelas de acordo com os diferentes métodos para o gerenciamento da HS. As amostras com frequência de LDNs superiores a 0,46% foram destacadas em cinza nas respectivas tabelas, a fim de facilitar a visualização. Essa organização permitiu estabelecer associações entre os níveis de LDNs e a resposta aos tratamentos, contribuindo para uma análise mais detalhada da relação entre o perfil imunológico dos pacientes e os efeitos das abordagens terapêuticas utilizadas.

Dentre os doze pacientes sem tratamento farmacológico para HS no dia da coleta, metade apresentou uma frequência de LDNs elevada ($> 0,46\%$). Desses, dois pacientes foram classificados no estágio moderado e quatro foram classificados no estágio grave pelo IHS4. Nenhum paciente com frequência de LDNs inferior a 0,46% foi classificado no estágio grave da HS, de acordo com o IHS4. Essa relação é relevante, pois sugere que os LDNs poderiam estar diretamente relacionados com a progressão e a severidade da HS, especialmente em pacientes sem tratamento, onde o processo inflamatório não está sendo controlado.

Os pacientes atendidos no serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFPE são orientados por uma equipe multidisciplinar a buscar abordagens não farmacológicas como opções adjuvantes aos tratamentos médicos convencionais para HS. Os pacientes são acompanhados e incentivados a adotar mudanças no estilo de vida, incluindo a manutenção de hábitos alimentares saudáveis, o uso de roupas confortáveis, a adoção de práticas adequadas de higiene, a cessação do tabagismo e a

redução do peso corporal, quando necessário.

Apesar dos resultados encorajadores das terapias não farmacológicas na melhora do quadro clínico do paciente com HS, os estudos relacionados a sua eficácia são escassos (PANDEY, 2024). Portanto, embora as terapias não farmacológicas sejam medidas benéficas, elas são insuficientes como estratégia isolada de tratamento (HENDRICKS et al., 2021).

A intervenção farmacológica tem como objetivo principal controlar a inflamação e prevenir a progressão da doença. A falta de uma intervenção adequada, especialmente em casos moderados ou graves da HS, pode resultar em inflamação crônica e formação de fístulas e cicatrizes, agravando a qualidade de vida do paciente (MAGALHÃES et al., 2019; PANDEY, 2024).

Tabela 9. Associação entre a frequência de LDNs e a resposta aos tratamentos tópicos em pacientes com HS.

Sample	Frequência de LDNs	Tratamento farmacológico (no dia da coleta)	Tratamentos anteriores
<i><u>IHS4 Leve</u></i>			
1. Paciente 110	0,25	Resorcinol 15% creme	
2. Paciente 175	0,45	Resorcinol 15% creme	Cirurgia em axila
3. Paciente 107	0,13	Resorcinol 15% creme	Tetraciclina, Cefalexina, Verutex e Glifage
<i><u>IHS4 Moderado</u></i>			
1. Paciente 161	0,24	Resorcinol 15% creme	
2. Paciente 188	0,41	Resorcinol 15% creme	Cefalexina, Amoxicilina, Amoxicilina + Clavulanato, Azitromicina, Benzetacil, Ciprofloxacino + Clindamicina. Cirurgia em axila
3. Paciente 201	1,25	Peróxido de Benzóila	

4.	Paciente 198	0,53	5%, Soapex 1% e Desonida Resorcinol 15% creme	Tetraciclina. Depilação a Laser
5.	Paciente 210	0,53	Peróxido de Benzofila 5% e Clindamicina 2% gel	Isotretinoína
6.	Paciente 211	0,13	Betametasona + Gentamicina tópica	Tetraciclina e Limeciclina
7.	Paciente 213	0,84	Resorcinol 15% creme	Antibióticos não especificados. Depilação a laser

IHS4 Grave

1.	Paciente 169	1,56	Resorcinol 15% creme	
2.	Paciente 154	0,83	Resorcinol 15% creme	Tetraciclina

Conforme mostrado na Tabela 9, doze pacientes estavam em tratamento tópico no dia da coleta. Entre eles, seis pacientes apresentaram uma frequência elevada de LDNs (> 0,46%). Desses, quatro pacientes foram classificados no estágio moderado e dois foram classificados no estágio grave pelo IHS4. Outros seis pacientes apresentaram uma frequência de LDNs dentro do valor de referência dos controles saudáveis (< 0,46%), três pacientes foram classificados no estágio leve e outros três foram classificados no estágio moderado pelo IHS4.

Mais uma vez foi possível notar que nenhum paciente com frequência de LDNs dentro do valor de referência foi classificado no estágio grave de HS, de acordo com o IHS4. Esses achados sugerem que a frequência de LDNs pode atuar como um marcador potencial de gravidade da doença e da intensidade do processo inflamatório.

Em relação aos tratamentos tópicos, considerando que metade dos pacientes listados na Tabela 9 apresentaram uma frequência de LDNs < 0,46%, majoritariamente nos estágios leve e moderado da HS, pode-se inferir que a terapia tópica para HS é bem suportada nos estágios menos graves da doença. De fato, o antibiótico tópico mais comumente utilizado para o tratamento da HS, a clindamicina a 1%, possui eficácia comparável às tetraciclinas orais para casos menos graves da HS (AMAT-SAMARANCH et al., 2021).

Outra opção terapêutica é o resorcinol a 15%, um agente de peeling químico com propriedades queratolíticas e anti-inflamatórias. Um estudo retrospectivo com 134 indivíduos com HS leve a moderada demonstrou que o resorcinol a 15% apresentou melhores resultados em termos de resposta clínica e sobrevida livre de doença quando comparado à clindamicina tópica a 1%. Além disso, o estudo destacou o potencial do resorcinol como um substituto eficaz para a clindamicina, reduzindo o uso e o risco de resistência aos antibióticos (MOLINELLI et al., 2022).

Além de antibióticos e agentes queratolíticos, a terapia tópica para HS inclui produtos de limpeza de pele. Embora não existam dados concretos que sustentem a recomendação de um limpador de pele específico, o uso de piritiona de zinco, peróxido de benzoíla e clorexidina é amplamente respaldado pela opinião de especialistas (ALIKHAN et al., 2019²). Tratamentos anteriores incluíram, além de medicamentos de terapia sistêmica, depilação a laser e intervenção cirúrgica (Tabela 9).

Uma revisão sistemática avaliou 10 estudos clínicos (n = 235 pacientes), sobre a eficácia da remoção de pelos por luz intensa pulsada (IPL) ou laser na redução de surtos de HS. Os resultados mostraram uma redução significativa de 50% a 75% nas lesões inflamatórias em todos os estudos, com alguns casos atingindo a resolução completa. No entanto, a duração da remissão da doença variou consideravelmente. A revisão também destacou o potencial da depilação por IPL e a laser em interromper o ciclo de oclusão folicular e inflamação na HS. Apesar das evidências moderadas, essas abordagens podem ser eficazes como terapia adjuvante para HS (KANWAL et al., 2024).

Quanto à intervenção cirúrgica, nossos achados indicaram que ambos os pacientes submetidos à cirurgia em axila e em uso de resorcinol, exibiram níveis de LDNs dentro do valor de referência dos controles saudáveis e foram classificados nos estágios leve e moderado pelo IHS4. No entanto, os níveis de LDNs desses pacientes foram bastante próximos aos controles (0,45% e 0,41% vs. 0,46%) (Tabela 9), sugerindo que, apesar da melhora clínica, o processo inflamatório subjacente pode ainda estar ativo.

A cirurgia para HS é frequentemente necessária e bastante comum, uma vez que alternativas não cirúrgicas frequentemente resultam em desfechos insatisfatórios

(HUNGER et al., 2017). Apesar das taxas de recorrência, que variam conforme a técnica empregada, a ressecção cirúrgica deve ser avaliada como uma boa opção para casos crônicos, extensos e refratários ao tratamento sistêmico (LIMA et al., 2017).

Tabela 10. Associação entre a frequência de LDNs e a resposta aos tratamentos sistêmicos em pacientes com HS.

Sample	Frenquência de LDNs	Tratamento farmacológico (no dia da coleta)	Tratamentos anteriores
<i>IHS4 Leve</i>			
1. Paciente 184	0,33	Tetraciclina	Nebacetin, Peróxido de Benzoíla, Pentoxifilina e Resorcinol 15% creme
2. Paciente 212	0,44	Limeciclina	Tratamento cirúrgico
3. Paciente 087	0,087	Adalimumabe. Depilação a laser	Tetraciclina, Bactrim F, Adacne Clin, Resorcinol 15% creme, Infiltração com Triancil. Cirurgia em axila
<i>IHS4 Moderado</i>			
1. Paciente 166	4,85	Tetraciclina e Resorcinol 15% creme	
2. Paciente 126	0,13	Metformina, Resorcinol 15% creme, Bactrim F e Infiltração com Triancil. Depilação a laser	Tetraciclina, Benzatina, Decadron injetável e Espironolactona
3. Paciente 151	0,089	Bactrim F	
4. Paciente 054	0,19	Dipirona	Isotretinoína, Bactrim F, Metformina. Cirurgia parcial em axila
5. Paciente 174	1,17	Metformina e Resorcinol 15% creme	Moxifloxacina, Celecoxibe, Predsim e Doxiciclina
6. Paciente 105	0,21	Metformina	Resorcinol 15% creme, Bactrim F, Ciclos de

7.	Paciente 217	0,22	Bactrim F	penicilina benzatina. Cirurgia em axila
8.	Paciente 224	2,45	Metformina	Tetraciclina e Infiltração com Triancil

IHS4 Grave

1.	Paciente 026	0,40	Metformina	Adalimumabe
2.	Paciente 132	0,087	Adalimumabe	
3.	Paciente 030	0,21	Adalimumabe e Doxiciclina	
4.	Paciente 097	0,34	Adalimumabe e Glifage XR	
5.	Paciente 185	0,17	Adalimumabe, Bactrim F e Prednisona	
6.	Paciente 197	0,64	Bactrim F	Tetraciclina e Infiltração com Triancil
7.	Paciente 196	0,32	Doxiciclina, Dipirona e Pantoprazol	Prednisona
8.	Paciente 096	0,62	Clorexidina 2%, Água Boricada, Neomicina e Metformina	Tetraciclina e Bactrim F
9.	Paciente 143	0,36	Bactrim F	Prednisona, Levofloxacino, Ampicilina e Dipirona
10.	Paciente 141	0,59	Bactrim F e Metformina	Tetraciclina, Glifage XR, Peróxido de Benzoíla e Resorcinol 15% creme
11.	Paciente 160	1,19	Bactrim F	Cefalexina, Amoxicilina e Tetraciclina
12.	Paciente 115	0,30	Adalimumabe	Bactrim F, Tetraciclina e Dapsona
13.	Paciente 216	1,09	Antibióticos tópicos e/ou orais não especificados	Isotretinoína. Depilação a laser. Cirurgias em axilas, regiões inguinal e perianal
14.	Paciente 168	0,10	Adalimumabe e Metformina	Bactrim F, Azitromicina, Clindamicina, Mupirocina pomada, Ceftriaxona, Tetraciclina, Limeciclina, Resorcinol 15% creme, Infiltração com Triancil. Cirurgia ampla em axila

De acordo com a Tabela 10, vinte e cinco pacientes estavam em tratamento sistêmico no dia da coleta. Entre eles, oito apresentaram frequência de LDNs > 0,46%, sendo três pacientes classificados no estágio moderado e cinco no estágio grave pelo IHS4. A maioria dos pacientes, dezessete ao todo, apresentaram uma frequência de LDNs dentro do valor de referência dos controles saudáveis (< 0,46%). Desses, três pacientes foram classificados no estágio leve, cinco no estágio moderado e nove no estágio grave pelo IHS4.

Dos dezessete pacientes com frequência de LDNs < 0,46%, oito estavam em uso de adalimumabe no momento da coleta ou já haviam utilizado o medicamento anteriormente. Desses oito pacientes, sete foram classificados no estágio grave pelo IHS4, conforme indicado na Tabela 8, e apenas um paciente foi classificado no estágio leve (Tabela 10).

Com já discutido anteriormente, é possível notar uma influência do adalimumabe nos níveis de LDNs, já que os pacientes em uso atual ou anterior ao dia da coleta, apresentaram uma redução nesses níveis. Essa diminuição pode ser atribuída ao efeito imunomodulador do adalimumabe, destacando a sensibilidade da frequência de LDNs aos impactos de uma intervenção com agentes anti-TNF (BESSISSOW et al., 2012; GOGOLEVA et al., 2021; KRAUS et al., 2021).

De acordo com os pacientes listados na Tabela 10, seis foram submetidos a intervenções cirúrgicas para o tratamento da HS. Entre eles, cinco pacientes (2 no estágio leve, 2 no estágio moderado e 1 no estágio grave) apresentaram níveis de LDNs dentro do valor de referência. Desses cinco pacientes, dois (um no estágio leve e outro no estágio grave) estavam em uso de adalimumabe no momento da coleta. Apenas um paciente submetido à cirurgia, classificado no estágio grave, exibiu níveis elevados de LDNs.

Esses achados sugerem que a intervenção cirúrgica, em combinação com a terapia sistêmica, pode exercer um impacto positivo no controle da inflamação associada à HS, ao menos dentro dos parâmetros avaliados. Isso é evidenciado pelo fato de que metade dos pacientes submetidos à cirurgia e em uso de terapia sistêmica, excluindo a influência do adalimumabe, apresentaram níveis de LDNs compatíveis com os controles saudáveis e foram classificados em estágios menos graves da doença

(SHUKLA et al., 2022; MATEU-ARROM et al., 2024).

Entre os pacientes avaliados, quatorze estavam em uso de antibióticos orais no dia da coleta. Desses, nove pacientes utilizaram os antibióticos como única terapia para tratar o processo inflamatório da HS. Entre esses nove, seis pacientes (2 no estágio leve, 2 no estágio moderado e 2 no estágio grave) obtiveram frequência de LDNs semelhantes aos controles saudáveis (< 0,46%). Em contrapartida, os outros três pacientes, todos em estágio grave, exibiram níveis elevados de LDNs (Tabela 11).

Do total de pacientes em uso de antibióticos sistêmicos, dois fizeram tratamento combinado com adalimumabe e antibióticos orais, enquanto três fizeram uso de antibióticos orais associados a outras terapias sistêmicas ou tópicas (Tabela 11). Essa variabilidade no tratamento dificulta a associação direta entre a frequência de LDNs e o impacto isolado dos antibióticos orais na clínica dos pacientes.

Tabela 11. Associação entre a frequência de LDNs e os efeitos da terapia com antibióticos orais para HS.

Sample	Frequência de LDNs	Tratamento farmacológico (no dia da coleta)	Tratamentos anteriores dia da coleta)
<i><u>IHS4 Leve</u></i>			
1. Paciente 184	0,33	Tetraciclina	Nebacetin, Peróxido de Benzoíla, Pentoxifilina e Resorcinol 15% creme
2. Paciente 212	0,44	Limeciclina	Tratamento cirúrgico
<i><u>IHS4 Moderado</u></i>			
1. Paciente 166	4,85	Tetraciclina e Resorcinol 15% creme	
2. Paciente 126	0,13	Metformina, Resorcinol 15% creme, Bactrim F e Infiltração com Triancil. Depilação a laser	Tetraciclina, Benzatina, Decadron injetável e Espironolactona

3. Paciente 151	0,089	Bactrim F
4. Paciente 217	0,22	Bactrim F

IHS4 Grave

1. Paciente 030	0,21	Adalimumabe e Doxiciclina	
2. Paciente 185	0,17	Adalimumabe, Bactrim F e Prednisona	
3. Paciente 197	0,64	Bactrim F	Tetraciclina e Infiltração com Triancil
4. Paciente 196	0,32	Doxiciclina, Dipirona e Pantoprazol	Prednisona
5. Paciente 143	0,36	Bactrim F	Prednisona, Levofloxacino, Ampicilina e Dipirona
6. Paciente 141	0,59	Bactrim F e Metformina	Tetraciclina, Glifage XR, Peróxido de Benzoíla e Resorcinol 15% creme
7. Paciente 160	1,19	Bactrim F	Cefalexina, Amoxicilina e Tetraciclina
8. Paciente 216	1,09	Antibióticos tópicos e/ou orais não especificados	Isotretinoína. Depilação a laser. Cirurgias em axilas, regiões inguinal e perianal

A partir desses resultados, pode-se inferir que a terapia com antibióticos sistêmicos é potencialmente mais eficaz em pacientes nos estágios menos graves da HS, pois em nosso estudo, a maioria dos indivíduos em uso dessa terapia isolada e classificados nos estágios leve ou moderado da doença, apresentaram níveis de LDNs dentro do valor de referência.

De modo geral, os antibióticos sistêmicos são amplamente recomendados para o tratamento da HS, especialmente para tratar áreas disseminadas ou inacessíveis (AGNESE et al., 2023). Destacam-se como tratamento de primeira linha para os casos menos graves de HS, as tetraciclina orais (JAFARI et al., 2020). No entanto, seu uso pode estar associado a distúrbios gastrointestinais, exigindo em alguns casos a prescrição de medicamentos para a prevenção e o manejo desses efeitos colaterais (PANDEY, 2024). Em nosso estudo, apenas um paciente utilizou pantoprazol em conjunto com doxiciclina e dipirona, sendo esta última prescrita como parte do manejo

sintomático da dor relacionada à HS (Tabela 11).

Em relação à terapia hormonal, nove pacientes fizeram uso de metformina (ou Glifage, nome comercial do cloridrato de metformina) no dia da coleta. Desses, três pacientes estavam em uso de metformina isoladamente. Entre esses três, 2 pacientes (1 no estágio moderado e 1 no estágio grave) obtiveram frequência de LDNs semelhantes aos controles saudáveis (< 0,46%). Enquanto apenas 1 paciente em estágio moderado, exibiu níveis elevados de LDNs (Tabela 12).

Vale ressaltar que o paciente classificado no estágio moderado, com níveis de LDNs < 0,46%, havia sido submetido à cirurgia para HS anteriormente à coleta de sangue (Tabela 12). Essa circunstância dificulta a avaliação sobre se a redução dos níveis de LDNs e a melhora no quadro clínico estão relacionadas ao uso da metformina ou ao procedimento cirúrgico.

Já o paciente classificado no estágio grave, com níveis de LDNs < 0,46%, fez uso do adalimumabe como tratamento anterior. Este apresentou uma frequência de LDNs próxima aos controles (0,40% vs. 0,46%) (Tabela 12). Esses achados sugerem, mais uma vez, que a redução nos níveis de LDNs pode estar associada ao efeito do imunobiológico, o que parece ser reversível após a suspensão do medicamento.

Do total de pacientes em uso de algum agente hormonal, dois fizeram tratamento combinado com adalimumabe e metformina, enquanto quatro fizeram uso de metformina associado a outras terapias sistêmicas ou tópicas (Tabela 12). Essa variabilidade no tratamento dificulta a associação direta entre a frequência de LDNs e o impacto isolado da metformina ou de outros agentes hormonais na clínica dos pacientes.

Tabela 12. Associação entre a frequência de LDNs e os efeitos da terapia com agentes hormonais para HS.

Sample	Frequência de LDNs	Tratamento farmacológico (no dia da coleta)	Tratamentos anteriores
--------	--------------------	---------------------------------------------	------------------------

IHS4 Moderado

1. Paciente 126	0,13	Metformina, Resorcinol 15% creme, Bactrim F e Infiltração com Triancil. Depilação a laser	Tetraciclina, Benzatina, Decadron injetável e Espironolactona
2. Paciente 174	1,17	Metformina e Resorcinol 15% creme	Moxifloxacina, Celecoxibe, Predsim e Doxiciclina
3. Paciente 105	0,21	Metformina	Resorcinol 15% creme, Bactrim F, Ciclos de penicilina benzatina. Cirurgia em axila
4. Paciente 224	2,45	Metformina	Tetraciclina e Infiltração com Triancil

IHS4 Grave

1. Paciente 026	0,40	Metformina	Adalimumabe
2. Paciente 097	0,34	Adalimumabe e Glifage XR	
3. Paciente 096	0,62	Clorexidina 2%, Água Boricada, Neomicina e Metformina	Tetraciclina e Bactrim F
4. Paciente 141	0,59	Bactrim F e Metformina	Tetraciclina, Glifage XR, Peróxido de Benzoíla e Resorcinol 15% creme
5. Paciente 168	0,10	Adalimumabe e Metformina	Bactrim F, Azitromicina, Clindamicina, Mupirocina pomada, Ceftriaxona, Tetraciclina, Limeciclina, Resorcinol 15% creme, Infiltração com Triancil. Cirurgia ampla em axila

Em nosso estudo, a utilização da metformina como opção terapêutica para HS apresentou um efeito modesto. Este resultado pode ser atribuído, em parte, ao número reduzido de pacientes em uso exclusivo dessa medicação. Essa variabilidade reforça a necessidade de estudos adicionais para determinar se a metformina contribui diretamente para controlar o processo inflamatório.

Agentes hormonais, como anticoncepcionais orais contendo estrogênio, espironolactona, acetato de ciproterona, metformina e finasterida, podem ser usados

como monoterapia para HS leve a moderada ou em combinação com outros medicamentos para casos mais graves (ALIKHAN et al., 2019²). Estudos mostram que medicamentos com ação antiandrogênica melhoram os resultados clínicos, especialmente em pacientes do sexo feminino com HS, bem como em indivíduos com condições associadas, como diabetes mellitus ou síndrome do ovário policístico (PATEL et al., 2020; MONTERO-VILCHEZ et al., 2021; CHO et al., 2023).

A terapia com corticosteroides, tanto orais quanto intralesionais, pode ser uma opção no manejo da HS. Os corticosteroides orais são particularmente úteis como adjuvantes em baixas doses, associados a terapias biológicas ou outros imunomoduladores, oferecendo alívio rápido durante surtos agudos de HS (FREW et al., 2019). Por sua vez, os corticosteroides intralesionais demonstram benefícios significativos em crises agudas (SALVADOR-RODRÍGUEZ et al., 2020). A injeção intralesional de triancinolona em lesões inflamadas tem mostrado reduzir de forma considerável o eritema, edema, supuração e o tamanho dos nódulos (PATEL et al., 2020).

Em nosso estudo, apenas um paciente fazia uso de corticosteroide oral em combinação com antibiótico e imunobiológico no dia da coleta. Esse paciente, classificado no estágio grave, apresentou níveis de LDNs dentro do valor de referência (< 0,46%). No entanto, devido ao pequeno tamanho amostral e à utilização concomitante de outras terapias sistêmicas, como o adalimumabe, não foi possível determinar o impacto isolado do corticosteroide sobre os níveis de LDNs .

Adicionalmente, apenas um paciente estava em tratamento com injeção intralesional de triancinolona. Esse indivíduo, classificado no estágio moderado, também apresentou níveis de LDNs < 0,46%. Contudo, assim como no caso anterior, não foi possível avaliar os efeitos isolados dessa intervenção nos níveis de LDNs devido ao número reduzido de amostras e à utilização simultânea de outras terapias, tanto tópicos quanto sistêmicas.

Além dos tratamentos já discutidos, em nosso estudo, identificamos um paciente que utilizava exclusivamente analgésico como estratégia terapêutica para o manejo da dor associada à HS. Esse paciente apresentou níveis de LDNs dentro dos valores de referência observados em controles saudáveis, sendo classificado no estágio

moderado pelo IHS4. Os tratamentos anteriores aos quais esse indivíduo foi submetido incluíram isotretinoína, antibiótico oral, metformina e cirurgia. É possível que essas abordagens prévias tenham contribuído para o controle da frequência de LDNs, evidenciando a influência cumulativa de tratamentos diversificados na modulação do perfil imunológico da doença.

A dor é um dos principais fatores que impactam negativamente a qualidade de vida das pessoas com HS (SAVAGE et al., 2021). Para o manejo dessa condição, recomenda-se o uso de paracetamol, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e intervenções cirúrgicas, como a incisão e drenagem de nódulos inflamados (PANDEY, 2024). Em casos de dor intensa, pode-se considerar a prescrição individualizada de analgésicos opioides de curta duração, garantindo um controle mais eficaz dos sintomas dolorosos (ALIKHAN et al., 2019¹).

Outra opção de terapia sistêmica para o tratamento da HS é a isotretinoína oral, indicada principalmente como segunda ou terceira linha de tratamento ou em casos de pacientes com acne concomitante (JAFARI et al., 2020). Um estudo demonstrou que os indivíduos que apresentaram alguma resposta à isotretinoína eram, em sua maioria, mulheres mais jovens, com menor peso corporal e diagnóstico concomitante de acne (HUANG; KIRCHHOF, 2017).

A suspensão dos tratamentos anteriores para os pacientes que utilizaram terapias farmacológicas, sejam tópicas ou sistêmicas, ocorreu principalmente devido à ineficácia terapêutica, resposta clínica insatisfatória, intolerância à medicação ou pelo término do período recomendado, conforme as diretrizes clínicas. Esses dados destacam a necessidade de intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e aumentar a adesão ao tratamento.

Apesar das limitações, como o tamanho amostral reduzido e a ausência de uma análise longitudinal, este estudo fornece subsídios importantes para a compreensão dos mecanismos subjacentes à HS. Os dados apresentados podem servir como base para o desenvolvimento de um algoritmo clínico-molecular, que auxilie na identificação precoce de pacientes com maior risco de progressão para estágios graves, diminuindo o tempo de diagnóstico e, conseqüentemente, possibilitando intervenções mais eficazes em fases iniciais da doença.

5 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo revelaram uma relação significativa entre a frequência de LDNs e a gravidade da doença, conforme avaliado pelo escore IHS4, evidenciando que pacientes em estágios graves frequentemente apresentam níveis elevados desses neutrófilos em comparação aos controles saudáveis. Em contrapartida, pacientes em estágios leves ou moderados apresentaram frequências de LDNs mais próximas aos valores de referência, indicando o potencial dos LDNs como marcadores imunológicos úteis para caracterizar a intensidade do processo inflamatório.

Os resultados também destacaram a influência de diferentes abordagens terapêuticas sobre a frequência de LDNs. A terapia tópica mostrou-se mais eficaz em estágios menos graves da HS, enquanto os tratamentos sistêmicos, particularmente o uso do adalimumabe, foram associados a uma redução nos níveis de LDNs, mesmo em estágios graves da doença. Isso sugere um impacto imunomodulador dos agentes anti-TNF- α , que pode ser explorado tanto no manejo clínico quanto na definição de novos protocolos terapêuticos para HS.

REFERÊNCIAS

- ABELLA, V.; SCOTECE, M.; CONDE, J.; GÓMEZ, R.; LOIS, A.; PINO, J.; GÓMEZ-REINO, J. J.; LAGO, F.; MOBASHERI, A.; GUALILLO, O.; The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. **Biomarkers**. 2015.
- ACKERMANN, M. et al. Patients with COVID-19: in the dark-NETs of neutrophils. **Cell Death and Differentiation**, v. 28, n. 11, p. 3125–3139. 2021.
- AGNESE, E. R.; TARICHE, N.; SHARMA, A.; et al. The pathogenesis and treatment of hidradenitis suppurativa. **Cureus**. 15:e49390. 2023.
- ALBARES, M.P.; BELINCHÓN, I.; RAMOS, J.M.; SÁNCHEZ-PAYÁ, J.; BETLLOCH, I. Epidemiologic study of skin diseases among immigrants in Alicante, Spain. **Actas Dermosifiliogr**. 103(3):214-222. 2012.
- ¹ALIKHAN, A.; SAYED, C.; ALAVI, A.; ALHUSAYEN, R.; BRASSARD, A.; BURKHART, C.; et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: part I: diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. **J Am Acad Dermatol**. 2019.
- ²ALIKHAN A, SAYED C, ALAVI A, ALHUSAYEN R, BRASSARD A, BURKHART C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: part II: topical, intralesional, and systemic medical management. **J Am Acad Dermatol**. 2019.
- AMAT-SAMARANCH V, AGUT-BUSQUET E, VILARRASA E, et al. New perspectives on the treatment of hidradenitis suppurativa. **Ther Adv Chronic Dis**. 2021.
- AMULIC B.; CAZALET C.; HAYES G.L.; METZLER K.D.; ZYCHLINSKY A. Neutrophil Function: From Mechanism to Disease. **Annu Rev Immunol**. Apr 23;30(1):459–89. 2012.
- AUBIN-HOUZELSTEIN, G. Notch signaling and the developing hair follicle. **Adv. Exp. Med. Biol**. 727, 142–160. 2012.
- BALLARD, K.; SHUMAN, V.L. **Hidradenitis Suppurativa. [Updated 2022 Jul 15]. In: StatPearls [Internet].** Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534867/>
- BARDOEL, B. W.; KENNY, E. F.; SOLLBERGER, G.; ZYCHLINSKY, A. The Balancing Act of Neutrophils. **Cell Host & Microbe**. 15(5):526-36. 2014.
- BERT, S.; WARD, E.J.; NADKARNI, S. Neutrophils in pregnancy: New insights into innate and adaptive immune regulation. **Immunology**. 2021.

BESSISSOW T, RENARD M, HOFFMAN I, VERMEIRE S, RUTGEERTS P, VAN ASSCHE G. Review Article: non-Malignant Haematological Complications of Anti-Tumour Necrosis Factor Alpha Therapy. **Aliment Pharmacol Ther** 36(4):312–23. 2012.

BOER, J. Should hidradenitis suppurativa be included in dermatoses showing Koebnerization? Is it friction or fiction? **Dermatology** 233, 47–52. 2017.

BORREGAARD N. Neutrophils, from marrow to microbes. **Immunity**. 33: 657-670. 2010.

BOWERS, N.L.; HELTON, E.S.; HUIJBREGTS, R.P.H.; GOEPFERT, P.A.; HEATH, S.L.; HEL, Z. Immune Suppression by Neutrophils in HIV-1 Infection: Role of PD-L1/PD-1 Pathway. **PLoS Pathog**. 10(3): e1003993. 2014.

BÖYUM A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of monuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. Scand, **J Clin Lab. Invest. Suppl**. 97:77–89. 1968.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2020. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hidradenite supurativa [recurso eletrônico]** / Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 23p. ISBN 978-85-334-2814-0. Modo de acesso: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_hidradenite_supurativa.pdf

BRANDÃO, L.A.C.; TRICARICO, P.M.; GRATTON, R.; AGRELLI, A.; ZUPIN, L.; ABOUSALEH, H.; MOURA, R.; CROVELLA, S. Multiomics Integration in Skin Diseases with Alterations in Notch Signaling Pathway: PlatOMICs Phase 1 Deployment. **Int J Mol Sci**. 2021.

BRANDSTADTER, J.D.; MAILLARD, I. Notch signalling in T cell homeostasis and differentiation. **Open Biol**. 2019.

BRINKMANN, V.; REICHARD, U.; GOOSMANN, C.; FAULER, B.; UHLEMANN, Y.; WEISS, D.S.; et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. **Science**. 303(5663):1532-5. 2004.

BUKVIĆ MOKOS, Z.; MIŠE, J.; BALIĆ, A.; MARINOVIĆ, B. Understanding the Relationship Between Smoking and Hidradenitis Suppurativa. **Acta Dermatovenerol Croat**. Jul;28(1):9-13. 2020.

BYRD, A. S. et al. Neutrophil extracellular traps, B cells, and type I interferons contribute to immune dysregulation in hidradenitis suppurativa. **Science Translational Medicine**, v. 11, n. 508, 4 set. 2019.

CABRERA, L. E. et al. Characterization of low-density granulocytes in COVID-19. **PLOS Pathogens**, v. 17, n. 7, p. e1009721. 2021.

CANOUI-POITRINE, F.; REVUZ, J.E.; WOLKENSTEIN, P.; VIALLETTE, C.; GABISON, G.; POUGET, F.; POLI, F.; FAYE, O.; BASTUJI-GARIN, S. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. **J Am Acad Dermatol**. 2009.

CARMONA-RIVERA, C.; KAPLAN, MJ. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. **Semin Immunopathol**. 35(4):455-63. 2013.

CARVALHO, Camila Andresa. **Modulação da apoptose de neutrófilos humanos em cultura pela galangina e 6,7-diidroxi-3-[3',4'-metilenodioxifenil]-cumarina**. 2015. 84 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

CERUTI, J.M.; LEIRÓS, G.J.; BALAÑÁ, M.E. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. **Mol Cell Endocrinol**. 2018.

CHAWLA, S.; TOALE, C.; MORRIS, M.; TOBIN, A. M.; KAVANAGH, D. Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Narrative Review. **J Clin Aesthet Dermatol**. Jan;15(1):35-41. 2022.

CHEN, W.; PLEWIG, G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as “dissecting terminal hair folliculitis”? **Experimental Dermatology**, v.26, n.6, p.544–547. 2017.

CHO M, WOO YR, CHO SH, et al. Metformin: a potential treatment for acne, hidradenitis suppurativa and rosacea. **Acta Derm Venereol**. 103:adv18392. 2023.

COSMATOS I, MATCHO A, WEINSTEIN R, MONTGOMERY MO, STANG P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. **J Am Acad Dermatol**. 2013.

DENNY, M.F.; YALAVARTHI, S.; ZHAO, W.; THACKER, S.G.; ANDERSON, M.; SANDY, A.R.; et al. A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs. **J Immunol**. 184:3284–3297. 2010.

FOSTER, A. M. et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. **J. Immunol**. 192, 6053–6061. 2014.

FREW, J. W.; VEKIC, D. A.; WOODS, J.; CAINS, G. D. A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. **Br. J. Dermatol**. 2017.

FREW, J. W.; HAWKES, J. E.; KRUEGER, J. G. Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. **Ther Adv Chronic Dis**.10:2040622319830646. 2019.

GARG, A.; KIRBY, J.S.; LAVIAN, J.; LIN, G.; STRUNK, A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. **JAMA dermatology**; 153(8):760-764. 2017.

GIROUARD, S.D.; FALK, R.H.; RENNKE, H.G.; MEROLA, J.F. Hidradenitis suppurativa resulting in systemic amyloid A amyloidosis: a case report and review of the literature. **Dermatol. Online J**. 18, 2. 2012.

GLATT, S.; HELMER, E.; HAIER, B.; STRIMENOPOULOU, F.; PRICE, G.; VAJAH, P.; et al.. First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis.**Br J Clin Pharmacol**. 83:991–1001. 10.1111/bcp.13185. 2017.

GOGOLEVA, V. S.; ATRETKHANY, K. N.; DYDAY, A. P.; YURAKOVA, T. R.; DRUTSKAYA, M. S.; NEDOSPASOV, S. A. Current Perspectives on the Role of TNF in Hematopoiesis Using Mice With Humanization of TNF/LT System. **Front Immunol**. May 13;12:661900. 2021.

GOLDBURG, S.R.; STROBER, B.E.; PAYETTE, M.J. Part I. Hidradenitis Suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. **Journal of the American Academy of Dermatology**. 2019.

HENDRICKS, A. J.; HIRT, P.A.; SEKHON, S.; VAUGHN, A. R.; LEV-TOV, H. A.; HSIAO, J. L.; SHI, V. Y. Non-pharmacologic approaches for hidradenitis suppurativa - a systematic review. **J Dermatolog Treat**. 32:11–18. 2021.

HESSAM, S.; SCHOLL, L.; SAND, M.; SCHMITZ, L.; REITENBACH, S.; BECHARA, F.G. A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. **JAMA**. 2018.

HOURIET, C.; SEYED JAFARI, S.M.; THOMI, R.; SCHLAPBACH, C.; BORRADORI, L.; YAWALKAR, N.; et al. Canakinumab for severe hidradenitis suppurativa: preliminary experience in 2 cases. **JAMA Dermatol**. 153:1195–7. 10.1001/jamadermatol.2017.2392. 2017.

HSU, BE.; ROY, J.; MOUHANNA, J.; RAYES, R.F.; RAMSAY, L.; TABARIÈS, S.; et al. C3a elicits unique migratory responses in immature low-density neutrophils. **Oncogene**. Apr;39(12):2612–23. 2020.

HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Dis Model Mech**. 2009.

HUANG, C. M.; KIRCHHOF, M. G. A new perspective on isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective chart review of patient outcomes. **Dermatology**. 233:120–125. 2017.

HUNGER, R. E.; LAFFITTE, E.; LÄUCHLI, S.; et al. Swiss practice recommendations for the management of hidradenitis suppurativa/acne inversa. **Dermatology**. 233:113–119. 2017.

IANHEZ, M.; SCHMITT, J. V.; MIOT, H. A. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Brazil: a population survey. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 5, p. 618–620, 2018.

INGRAM, J. R. The Genetics of Hidradenitis Suppurativa. **Dermatologic Clinics**, v. 34, n. 1, p. 23–28, 2016.

JAFARI, S.M.S.; HUNGER, R.E.; SCHLAPBACH, C. Hidradenitis Suppurativa: Current Understanding of Pathogenic Mechanisms and Suggestion for Treatment Algorithm. **Front. Med.** 7, 68. 2020.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. *Histologia básica I* L.C.Junqueira e José Carneiro. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KANWAL, A.; PECORA, V.; FARAH, M.; FRIEDMAN, A. The Efficacy of Intense Pulsed Light and Laser Hair Removal in Hidradenitis Suppurativa Treatment. **J Drugs Dermatol**. Nov 1;23(11):926-930. 2024.

KAPLAN, M.J.; RADIC M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. **J Immunol**. 189(6):2689-2695. 2012.

KENNEDY, A. D.; DELEO, F. R. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection. **Immunologic Research**, v. 43, n. 1–3, p. 25–61, 9 mar. 2009.

KJAERGAARD ANDERSEN, R.; RING, H.C.; KALLENBACH, K.; ERIKSEN, J.O.; JEMEC, G.B.E. Bacterial biofilm is associated with higher levels of regulatory T cells in unaffected hidradenitis suppurativa skin. **Exp Dermatol**. 2019.

KOBAYASHI, S. D.; DELEO, F. R. Towards a comprehensive understanding of the role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach. **Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med**. 1(3):309–333. 2009.

KOVACS, M.; PODDA, M. Guselkumab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 33:e140–1. 10.1111/jdv.15368. 2019.

KRAUS, R. F.; GRUBER, M. A. Neutrophils-From Bone Marrow to First-Line Defense of the Innate Immune System. **Front Immunol**. Dec 23;12:767175. 2021.

KYRIAKOU, A. et al. Efficacy of adalimumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: Real life data. **Dermatology Reports**, v. 10, n. 2, 1 out. 2018.

- LELIEFELD, P.H.C.; KOENDERMAN, L.; PILLAY, J. How Neutrophils Shape Adaptive Immune Responses. **Frontiers in Immunology**, 6. 2015.
- LIM, Z. V.; OON, H. H. Management of Hidradenitis Suppurativa in Patients with Metabolic Comorbidities. **Ann Dermatol**. 2016.
- LIMA, G. P. C.; SILVA, G. S. N. da; QUEIROZ, A. S. A. de; PINO, L. C. M. Hidradenite suppurativa: relato de caso. **Saber Digital**. v. 10, n. 1, p. 45-53. 2017.
- LOWE, M.M.; NAIK, H.B.; CLANCY, S.; PAULI, M.; SMITH, K.M.; BI, Y.; DUNSTAN, R.; GUDJONSSON, J.E.; PAUL, M.; HARRIS, H.; KIM, E.; SHIN, U.S.; AHN, R.; LIAO, W.; HANSEN, S.L.; ROSENBLUM, M.D. Immunopathogenesis of hidradenitis suppurativa and response to anti-TNF- α therapy. **JCI Insight**. Oct 2;5(19):e139932. 2020.
- MAGALHÃES, R. F.; RIVITTI-MACHADO, M. C.; DUARTE, G. V.; SOUTO, R.; NUNES, D. H.; CHAVES, M.; HIRATA, S. H.; RAMOS, A. M. C. . Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, 94 (2), 7–19. 2019.
- MARKOTA ČAGALJ, A.; MARINOVIĆ, B.; BUKVIĆ MOKOS, Z. New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. **Int. J. Mol. Sci**. 23, 3753. 2022.
- MARTORA, F.; MEGNA, M.; BATTISTA, T.; et al. Adalimumab, ustekinumab, and secukinumab in the management of hidradenitis suppurativa: a review of the real-life experience. **Clin Cosmet Investig Dermatol**.16:135–148. 2023.
- MATEU-ARROM, L.; PUIG, L.; VILARRASA, E. Surgical Approach to Hidradenitis Suppurativa. **Actas Dermo-Sifiliográficas**. AD-4264; No. 7. 2024.
- MAYADAS, T. N.; CULLERE, X.; LOWELL, C. A. The multifaceted functionsofneutrophils. **Annual review of pathology**, v. 9, p. 181–218. 2014.
- MEINDERTS, S.M.; BAKER, G.; VAN WIJK, S.; BEUGER, B.M.; GEISLER, J.; JANSEN, M.H.; SARIS, A.; TEN BRINKE, A.; KUIJPERS, T.W.; VAN DEN BERG, T.K.; VAN BRUGGEN, R. Neutrophils acquire antigen-presenting cell features after phagocytosis of IgG-opsonized erythrocytes. **Blood Adv**. Jun 11;3(11):1761-1773. 2019.
- MILLER, I.M.; MCANDREW, R.J.; HAMZAVI, I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. **Dermatol Clin**. Jan;34(1):7-16. 2016.
- MOLINELLI, E.; BRISIGOTTI, V.; SIMONETTI, O.; et al. Efficacy and safety of topical resorcinol 15% versus topical clindamycin 1% in the management of mild-to-moderate hidradenitis suppurativa: a retrospective study. **Dermatol Ther**. 35:e15439. 2022.
- MONTERO-VILCHEZ T, VALENZUELA-AMIGO A, CUENCA-BARRALES C, et al. The role of oral contraceptive pills in hidradenitis suppurativa: a cohort study. **Life**. 11:697. 2021.

NAKABO, S.; ROMO-TENA, J.; KAPLAN, M. J. Neutrophils as Drivers of Immune Dysregulation in Autoimmune Diseases with Skin Manifestations. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 142, n. 3, p. 823–833, mar. 2022.

OLIVEIRA, M. P. D., GAZZALLE, A., & NARVAES, G. Hidradenite suppurativa (acne inversa): revisão da literatura e relato de caso sobre o tratamento cirúrgico de lesão pré-esternal. **Revista Brasileira De Cirurgia Plástica**, 30(3), 487–494. 2015.

PALMER, R. A.; KEEFE, M. Early-onset hidradenitis suppurativa. **Clinical and Experimental Dermatology**, 26(6), 501–503. 2001.

PANCEWICZ, J.; NICOT, C. Current views on the role of Notch signaling and the pathogenesis of human leukemia. **BMC Cancer**. 2011.

PANDEY A. Essentials of hidradenitis suppurativa: a comprehensive review of diagnostic and treatment perspectives. **Ann Med Surg (Lond)**. 2024.

PATEL K, LIU L, AHN B, et al. Hidradenitis suppurativa for the nondermatology clinician. **Proc**. 33:586–591. 2020.

PATERA, A.C.; DREWRY, A.M.; CHANG, K.; BEITER, E.R.; OSBORNE, D.; HOTCHKISS, R.S. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1. **J Leukoc Biol**. Dec;100(6):1239-1254. 2016.

PERNG, P.; ZAMPELLA, J.G.; OKOYE, G.A. Management of hidradenitis suppurativa in pregnancy. **J Am Acad Dermatol**; 76(5):979–989. 2017.

PILLAY J.; DEN BRABER I.; VRISEKOOP N.; KWAST LM.; DE BOER RJ.; BORGHANS JA.; TESSELAAR K.; KOENDERMAN L. In vivo labeling with ²H₂O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. **Blood**. 116: 625-627. 2010.

PRUCHNIAK, M. P.; ARAZNA, M.; DEMKOW, U. Life of neutrophil: from stem cell to neutrophil extracellular trap. **Respiratory Physiology & Neurobiology**. 187:68– 73. 2013.

RADEK, K. A. et al. Neuroendocrine nicotinic receptor activation increases susceptibility to bacterial infections by suppressing antimicrobial peptide production. **Cell Host Microbe**. 2010.

RIBERO, S.; RAMONDETTA, A.; FABBROCINI, G.; et al. Effectiveness of Secukinumab in the treatment of moderate-severe hidradenitis suppurativa: results from an Italian multicentric retrospective study in a real-life setting. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 35:e441–e442. 2021.

ROCHLANI, Y.; POTHINENI, N. V.; KOVELAMUDI, S.; MEHTA, J. L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Ther Adv Cardiovasc Dis**. 2017.

SABAT, R.; CHANWANGPONG, A.; SCHNEIDER-BURRUS, S.; METTERNICH, D.; KOKOLAKIS, G.; KUREK, A.; PHILIPP, S.; URIBE, D.; WOLK, K.; AND STERRY, W. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Acne Inversa. **PLoS ONE**. 2012.

SABAT, R.; OUYANG, W.; WOLK, K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. **Nat. Rev. Drug. Discov.** 13, 21–38. 2014.

SABAT, R., WOLK, K., LOYAL, L., DOCKE, W. D. & GHORESCHI, K. T cell pathology in skin inflammation. **Semin. Immunopathol.** 41, 359–377. 2019.

SABAT, R.; JEMEC, G.B.E.; MATUSIAK, Ł.; KIMBALL, A.B.; PRENS, E.; WOLK, K. Hidradenitis suppurativa. **Nature Reviews Disease Primers**, 6(1). 2020.

SABBATINI, M.; MAGNELLI, V.; RENÒ, F. Netosis in wound healing: When enough is enough. **Cells**, v. 10, n. 3, p. 1–13. 2021.

SAGIV, J.Y.; MICHAELI, J.; ASSI, S.; MISHALIAN, I.; KISOS, H.; LEVY, L.; et al. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. **Cell Rep.** 10: 562–573. 2015.

SALVADOR-RODRÍGUEZ, L.; ARIAS-SANTIAGO, S.; MOLINA-LEYVA, A. Ultrasound-assisted intralesional corticosteroid infiltrations for patients with hidradenitis suppurativa. **Sci Rep.** 10:13363. 2020

SARTORIUS, K., EMTESTAM, L., JEMEC, G. B., & LAPINS, J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. **The British journal of dermatology**, 161(4), 831–839. 2009.

SAUNTE, D.M.L.; JEMEC, G.B.E. Hidradenitis Suppurativa. **JAMA**, 318(20), 2017.

SAVAGE, K. T.; SINGH, V.; PATEL, Z. S.; et al. Pain management in hidradenitis suppurativa and a proposed treatment algorithm. **J Am Acad Dermatol.** 85:187–199. 2021.

SCAPINI, P.; CASSATELLA, M.A. Social networking of human neutrophils within the immune system. **Blood.** Jul 31;124(5):710-9. 2014.

SCHANDORFF, K.D.; MILLER, I.M.; KRUSTRUP, D.; JEMEC, G.B.; MARCKMANN, P. Renal amyloid A amyloidosis as a complication of hidradenitis suppurativa. **Clin. Nephrol.** 86, 51–54. 2016.

SCHRADER, A.M.; DECKERS, I.E.; VAN DER ZEE, H.H.; BOER, J.; PRENS, E.P. Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. **J. Am. Acad. Dermatol.** 71, 460–467. 2014.

SCHRODER, K.; HERTZOG, P.J.; RAVASI, T.; HUME, D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. **J. Leukoc. Biol.** 75, 163–189. 2004.

SHAO, S.; CAO, T.; JIN, L.; et al. Increased Lipocalin-2 Contributes to the Pathogenesis of Psoriasis by Modulating Neutrophil Chemotaxis and Cytokine Secretion. **J Invest Dermatol**; 136:1418-28. 2016.

SHAUL, M.E.; EYAL, O.; GUGLIETTA, S.; ALONI, P.; ZLOTNIK, A.; FORKOSH, E.; et al. Circulating neutrophil subsets in advanced lung cancer patients exhibit unique immune signature and relate to prognosis. **The FASEB Journal**. 34(3):4204–18. 2020.

SHUKLA, R.; KARAGAIH, P.; PATIL, A.; FARNBACH, K.; ORTEGA-LOAYZA, A. G.; TZELLOS, T.; SZEPIETOWSKI, J. C.; GIULINI, M.; SCHEPLER, H.; GRABBE, S.; GOLDUST, M. Surgical Treatment in Hidradenitis Suppurativa. **J Clin Med**. Apr 21;11(9):2311. 2022.

SILVA, Ítala Cristine. Neutrófilos: aspectos clássicos, plasticidade e novas funções imunorregulatórias. **Rev. interdisciplin. estud. exp. anim. hum.** (impr.); 7(único):35-46. 2015.

SLYPER, M.; STRUNK, A.; GARG, A. Incidence of sexual dysfunction among patients with hidradenitis 395 suppurativa: a population-based retrospective analysis. **Br J Dermatol. February**. 396. 2018.

SOEHNLEIN, O.; LINDBOM, L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. **Nat Rev Immunol**. 10(6):427-39. 2010.

SSEMAGANDA, A.; KINDINGER, L.; BERGIN, P.; NIELSEN, L.; MPENDO, J.; SSETAALA, A.; et al. Characterization of neutrophil subsets in healthy human pregnancies. **PLoS ONE**.9:e85696. 2014.

TAK T.; TESSELAAR K.; PILLAY J.; BORGHANS J.A.; KOENDERMAN L. What's your age again? Determination of human neutrophil half-lives revisited. **J. Leukoc. Biol**. 94: 595-601. 2013.

TAKAHASHI, K.; YANAGI, T.; KITAMURA, S.; HATA, H.; IMAFUKU, K.; IWAMI, D.; et al. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with rituximab for a patient with idiopathic carpotarsal osteolysis and chronic active antibody-mediated rejection. **J Dermatol**. 45:e116–7. 10.1111/1346-8138.14144. 2018.

TAY, S.H.; CELHAR, T.; FAIRHURST, A.M. Low-Density Neutrophils in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheumatol**. Oct;72(10):1587-1595. 2020.

THIERRY, A. R.; ROCH, B. Neutrophil Extracellular Traps and By-Products Play a Key Role in COVID-19: Pathogenesis, Risk Factors, and Therapy. **J Clin Med**. Sep 11;9(9):2942. 2020.

¹THOMI, R.; YERLY, D.; YAWALKAR, N.; SIMON, D.; SCHLAPBACH, C.; HUNGER, R.E. Interleukin-32 is highly expressed in lesions of hidradenitis suppurativa. **Br. J. Dermatol**. 177, 1358–1366. 2017.

²THOMI, R.; KAKEDA, M.; YAWALKAR, N.; SCHLAPBACH, C.; HUNGER, R.E. Increased expression of the interleukin-36 cytokines in lesions of hidradenitis suppurativa. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.** 31, 2091–2096. 2017.

THOMI, R.; SCHLAPBACH, C.; YAWALKAR, N.; SIMON, D.; YERLY, D.; HUNGER, R. E. Elevated levels of the antimicrobial peptide LL-37 in hidradenitis suppurativa are associated with a Th1/Th17 immune response. **Exp. Dermatol.** 27, 172–177. 2018.

THORLACIUS, L.; THEUT RIIS, P.; JEMEC, G.B.E. Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. **Br J Dermatol.** 179:182–5. 10.1111/bjd.15769. 2018.

VAN DER ZEE, H.H.; DE RUITER, L.; VAN DEN BROECKE, D.G.; et al. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . **Br J Dermatol**, 164: 1292–1298. 2011.

VAN DER ZEE, H.H.; JEMEC, G.B.E. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 73(5), S23–S26. 2015.

VAZQUEZ, B. G. et al. Incidence of Hidradenitis Suppurativa and Associated Factors: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. **Journal of Investigative Dermatology**, v.133, n.1, p.97–103. 2013.

VEKIC, D.A.; CAINS, G.D. Hidradenitis suppurativa—Management, comorbidities, and monitoring. **Aust Fam Physician.** 46:584–8. 2017.

VERMA, S. S.; SHARMA, K.; RAO, S. et al. Low-density neutrophils in hidradenitis suppurativa: insights from immunophenotyping and activation markers. **Arch Dermatol Res.** 316, 345. 2024.

VILLANUEVA, E.; YALAVARTHI, S.; BERTHIER, C.C.; HODGIN, J.B.; KHANDPUR, R.; LIN, A.M.; et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. **J Immunol.** 187(1):538-52. 2011.

VINDING, G.R.; MILLER, I.M.; ZARCHI, K.; IBLER, K.S.; ELLERVIK, C.; JEMEC, G.B.E. The prevalence of inverse recurrent suppuration: a population-based study of possible hidradenitis suppurativa. **Br J Dermatol.** 2014.

VOROBJEVA, N. V. Neutrophil Extracellular Traps: New Aspects. **Moscow University Biological Sciences Bulletin**, v. 75, n. 4, p. 173–188. 2020.

VOSSEN, A.; VAN DOORN, M.B.A.; VAN DER ZEE, H.H.; PRENS, E.P. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial. **J Am Acad Dermatol.** 80:80–8. 10.1016/j.jaad.2018.06.046. 2019.

WANG, B. et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. **Science**. 2010.

WEISS, B. et al. Cloning of murine IL-22 receptor alpha 2 and comparison with its human counterpart. **Genes Immun**. 5, 330–336. 2004.

WITTE, E. et al. IL-19 is a component of the pathogenetic IL-23/IL-17 cascade in psoriasis. **J. Invest. Dermatol**. 134, 2757–2767. 2014.

WOLK, K. et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues. **Immunity** 21, 241–254. 2004.

¹WOLK, K. et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. **J. Mol. Med**. 87, 523–536. 2009.

²WOLK, K. et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. **Eur. J. Immunol**. 39, 3570–3581. 2009.

WOLK, K. et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. **J. Immunol**. 186, 1228–1239. 2011.

WOLK, K.; WENZEL, J.; TSAOUSI, A.; WITTE-HÄNDEL, E.; BABEL, N.; ZELENAK, C.; VOLK, H.D.; STERRY, W.; SCHNEIDER-BURRUS, S.; SABAT, R. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. **Br. J. Dermatol**. 177, 1385–1393. 2017.

WRIGHT, H.L.; MAKKI, F.A.; MOOTS, R.J.; EDWARDS, S.W. Low-density granulocytes: functionally distinct, immature neutrophils in rheumatoid arthritis with altered properties and defective TNF signalling. **J Leukoc Biol**. Feb;101(2):599-611. 2017.

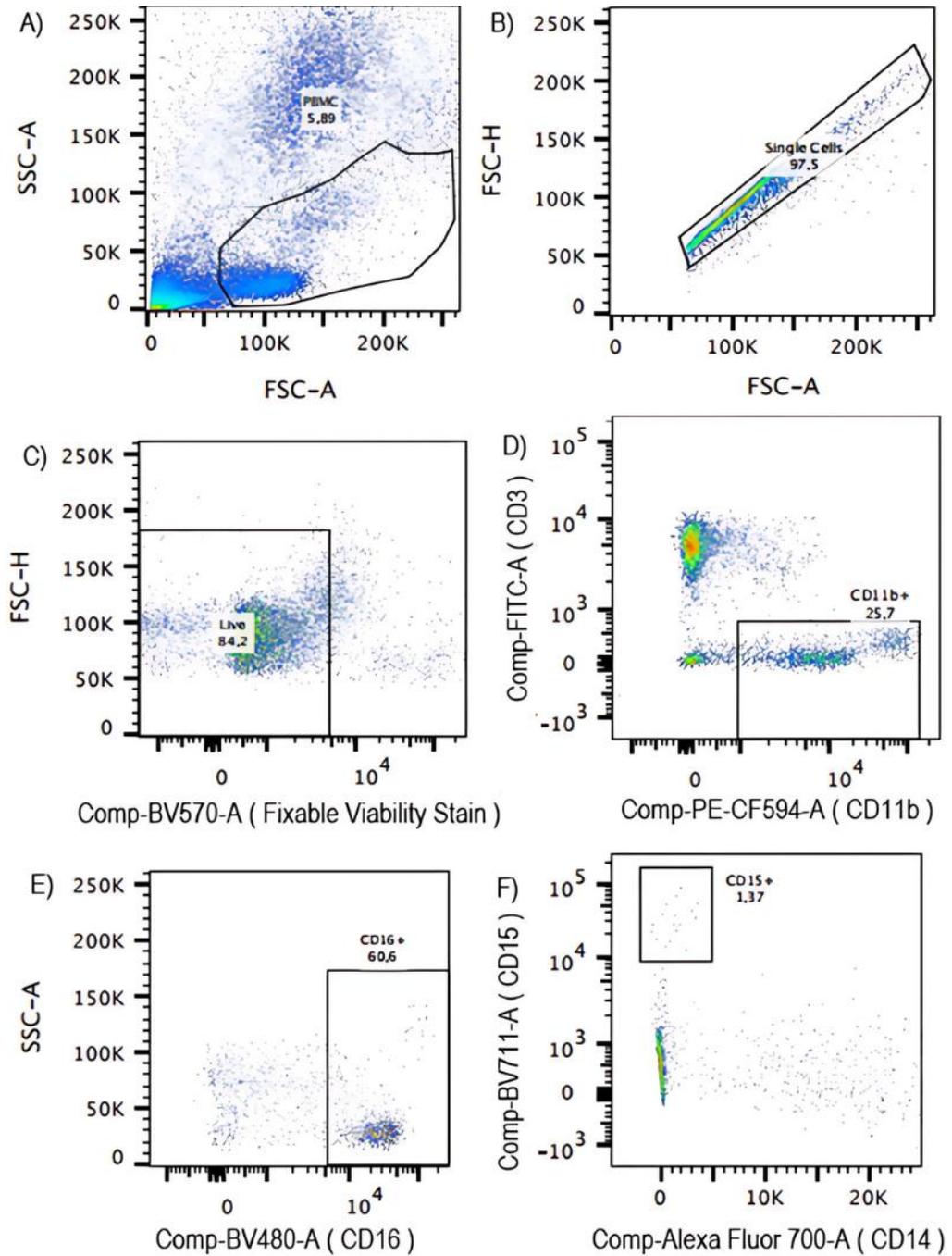
WU, Y. et al. Nicotine enhances *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation by altering the bacterial autolysis, extracellular DNA releasing, and polysaccharide intercellular adhesin production. **Front. Microbiol**. 2018.

¹ZOUBOULIS, C.C.; DESAI, N.; EMTESTAM, L.; HUNGER, R.E.; IOANNIDES, D.; JUHÁSZ, I.; LAPINS, J.; MATUSIAK, L.; PRENS, E.P.; REVUZ, J.; SCHNEIDER-BURRUS, S.; SZEPIETOWSKI, J.C.; VAN DER ZEE, H.H.; JEMEC, G.B.E. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 29: 619-644. 2015.

²ZOUBOULIS, CC.; DEL MARMOL, V.; MROWIETZ, U.; PRENS, E.; TZELLOS, T.; JEMEC, GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. **Dermatology**, 231(2), 184-190. 2015.

ZOUBOULIS, C.C.; TZELLOS, T.; KYRGIDIS, A.; JEMEC, G.B.E.; BECHARA, F.G.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E.J.; INGRAM, J.R.; KANNI, T.; KARAGIANNIDIS, I.; MARTORELL, A.; MATUSIAK, Ł.; PINTER, A.; PRENS, E.P.; et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. **Br J Dermatol.** Nov;177(5):1401-1409. 2017.

APÊNDICE A-Gates utilizados para seleção de neutrófilos de baixa densidade (LDNs) na citometria de fluxo



ANEXO A

Cópia do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise biomolecular para medicina personalizada em pacientes com Hidradenite Supurativa

Pesquisador: Lucas André Cavalcanti Brandão

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro.);
Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 7

CAAE: 03096118.1.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.288.614

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1455259_E2.pdf de 21/08/2020) e do Projeto Detalhado.

RESUMO

A Hidradenite Supurativa (HS) é uma doença inflamatória crônica, subdiagnosticada no Brasil, que envolve folículos pilosos que impõe uma grande carga física e psicológica aos pacientes. Variantes genéticas que afetam diferentes vias resultam em um espectro extremamente amplo de fenótipos HS. Portanto, decifrar a patogênese do HS e rastrear variantes genéticas é essencial para projetar tratamentos personalizados. A proposta visa reunir dados médicos, genéticos, experimentais e de estilo de vida para construir um modelo verdadeiramente personalizado de cada paciente e para adaptar tratamentos específicos com base em suas características pessoais. Isso gerará informações úteis com impacto translacional imediato na estratificação do paciente e nas opções

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040

UF: DF Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para maiores de 18 anos ou emancipados)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa Análise biomolecular para medicina personalizada em pacientes com Hidradenite Supurativa, que está sob a responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Lucas André Cavalcanti Brandão, professor do departamento de Patologia da UFPE, com endereço Av. da Engenharia, s/n, CDU, CEP: 50670-420 - Recife – PE/ (81) 2126-8546 e (81) 9282-1852 (inclusive ligações a cobrar)/ email: lucas.cbrandao@ufpe.br . Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Ana Sofia Lima Estevão de Oliveira, Prof. Dr. Fabricio Oliveira Souto, Prof. Dr. Sergio Crovella, Dr. Anselmo Jiro Kamada, Heitor Horlando Sampaio Araújo da Silva, Livia Lima, Prof. Dr. Luiz Gonzaga de Castro e Souza Filho, Prof. Dr. Maria de Fátima de Medeiros Brito, Neyla Maria Pereira Alves e Dr. Ronald Rodrigues de Moura.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O objetivo da pesquisa consiste em estudar a busca de uma forma mais específica e precisa de diagnosticar a Hidradenite Supurativa (Acne Inversa). Esta é uma doença inflamatória crônica (que gera uma inflamação no seu organismo que dura por um longo tempo, se não por uma vida) e subdiagnosticada no Brasil (o número de casos diagnosticados é inferior ao número de pessoas com a doença, podendo ser por falta de conhecimento ou dificuldade em diagnosticar). Portanto, decifrar como a doença age no seu organismo para criar tratamentos personalizados (específicos para o paciente) é de grande importância. A proposta deste projeto visa reunir dados médicos, genéticos, experimentais e de estilo de vida para construir um modelo específico para cada paciente e para adaptar tratamentos com base em suas características pessoais. Pro futuro, isso gerará informações úteis com impacto imediato na interpretação da doença no paciente e nas opções terapêuticas, além de fornecer uma visão geral em larga escala de marcadores de risco. Deste modo, o projeto visa determinar os mecanismos internos envolvidos no estabelecimento da hidradenite supurativa. Para que isso seja possível, pretendemos identificar no (a) senhor (a) uma (s) diferença (s) genética presente no seu organismo que pode estar associadas à suscetibilidade e à gravidade da doença, bem como na sua resposta a tratamentos. Além disso, buscamos identificar a relação da hidradenite supurativa com o seu estilo de vida e dieta, para entender como os mesmos influenciam na progressão da doença. Com esses resultados, comprometemo-nos a criar um estudo piloto de epidemiologia clínica da hidradenite supurativa na Região Metropolitana do Recife, e modelos *in vitro* (em células no laboratório) para identificar o papel dessas diferenças genéticas que interferem na doença e seus impactos nas vias correlatas.

Deste modo, contamos com a cooperação do (a) senhor (a). Sua participação no nosso estudo não interferirá nos tratamentos e rotinas terapêuticas propostos pelo seu médico. Iremos coletar do (a) senhor (a) 10 ml de sangue da veia do antebraço (aproximadamente uma colher de sopa), aproximadamente 5 ml de saliva (necessitamos que o (a) senhor (a) cuspa num tubinho), e, se o (a) senhor (a), por livre espontânea vontade, quiser realizar uma biópsia, um pequeno pedaço de tecido; caso contrário, esse material só será coletado se o (a) senhor (a) necessitar de cirurgia como opção de tratamento para a doença, e igualmente concordar em doar essa amostra. Alternativamente, também será possível doar uns fios de cabelo caso não concorde com a biópsia. O (a) senhor (a) fará parte de um estudo de grupo controle, ou seja, suas amostras serão utilizadas para a busca de variantes genéticas e possíveis marcadores que não estão presentes em células saudáveis. As coletas serão realizadas por profissionais da saúde, para a sua segurança, sendo de total responsabilidade do médico e do pesquisador responsável o suporte a intercorrências, socorro imediato e suporte financeiro a eventuais despesas. No entanto, poderão existir desconfortos e riscos relacionados à coleta do sangue: dor durante a introdução da agulha, pequenos hematomas em que a pele pode ficar escura por alguns dias, a necessidade de mais de uma picada de agulha caso não se consiga pegar a veia na primeira tentativa (desde que você autorize a(s) nova(s) tentativas) e constrangimento na hora de responder o questionário relacionado ao seu estilo de vida.

Com os resultados, o projeto propõe-se a desenvolver uma plataforma para integrar as informações clínicas e epidemiológicas de todos os pacientes baseadas em modelos avançados de *Machine Learning* (uma análise computacional), e estabelecer um programa de diagnóstico para auxiliar na classificação da gravidade da doença dos pacientes e que possa ajudar na escolha da terapia a ser estabelecida. Para que tudo isso seja possível, teremos um dia específico, semanalmente, no ambulatório do HC, para esclarecimento de dúvidas, coletas e acompanhamento do (a) senhor (a) e outros envolvidos no estudo, o qual vai durar 3 anos. Contaremos com sua participação durante esse período, seguindo os protocolos desta pesquisa. Todas as rotinas e procedimentos realizados serão explicados pela pesquisadora Ana Sofia Lima e acompanhados

pelo pesquisador orientador Dr. Fabricio Oliveira Souto, pesquisador co-orientador Sergio Crovella e pesquisador coordenador do projeto Lucas Brandão. Ao término do estudo, o (a) senhor (a) receberá os seus resultados e comparativo de evolução, principalmente comparando-a com o estilo de vida e dieta, e possíveis variantes genéticas.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepces@ufpe.br).

Pesquisador responsável: _____
Lucas André Cavalcanti Brandão

Nome do participante: _____ Idade: _____
Email: _____ Telefone: _____

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Análise biomolecular para medicina personalizada em pacientes com Hidradenite Supurativa, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência ou tratamento.

Local e data _____, ____/____/____
Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____
Assinatura: _____

Nome: _____
Assinatura: _____

ANEXO C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para responsável legal pelo menor de 18 anos)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS)

Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho (a) _____ (ou menor que está sob sua responsabilidade) para participar, como voluntário (a) da pesquisa Análise biomolecular para medicina personalizada em pacientes com Hidradenite Supurativa, que está sob a responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Lucas André Cavalcanti Brandão, professor do departamento de Patologia da UFPE, com endereço Av. da Engenharia, s/n, CDU, CEP: 50670-420 - Recife – PE/ (81) 2126-8546 e (81) 9282-1852 (inclusive ligações a cobrar)/ email: lucas.cbrandao@ufpe.br.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Ana Sofia Lima Estevão de Oliveira, Prof. Dr. Fabricio Oliveira Souto, Prof. Dr. Sergio Crovella, Dr. Anselmo Jiro Kamada, Heitor Horlando Sampaio Araújo da Silva, Lívia Lima, Prof. Dr. Luiz Gonzaga de Castro e Souza Filho, Prof. Dr. Maria de Fátima de Medeiros Brito, Neyla Maria Pereira Alves e Dr. Ronald Rodrigues de Moura.

O/a Senhor/a será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida a respeito da participação dele/a na pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e o/a Senhor/a concordar que o (a) menor faça parte do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias.

Uma via deste termo de consentimento lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. O/a Senhor/a estará livre para decidir que ele/a participe ou não desta pesquisa. Caso não aceite que ele/a participe, não haverá nenhum problema, pois desistir que seu filho/a participe é um direito seu. Caso não concorde, não haverá penalização para ele/a, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O objetivo da pesquisa consiste em estudar a busca de uma forma mais específica e precisa de diagnosticar a Hidradenite Supurativa (Acne Inversa). Esta é uma doença inflamatória crônica (que gera uma inflamação no seu organismo que dura por um longo tempo, se não por uma vida) e subdiagnosticada no Brasil (o número de casos diagnosticados são inferiores ao número de pessoas com a doença, podendo ser por falta de conhecimento ou dificuldade em diagnosticar). Portanto, decifrar como a doença age no seu organismo para criar tratamentos personalizados (específicos para o paciente) é de grande importância. A proposta deste projeto visa reunir dados médicos, genéticos, experimentais e de estilo de vida para construir um modelo específico para cada paciente e para adaptar tratamentos com base em suas características pessoais. Pro futuro, isso gerará informações úteis com impacto imediato na interpretação da doença no paciente e nas opções terapêuticas, além de fornecer uma visão geral em larga escala de marcadores de risco. Deste modo, o projeto visa determinar os mecanismos internos envolvidos no estabelecimento da hidradenite supurativa. Para que isso seja possível, pretendemos identificar no seu/sua filho(a) uma (s) diferença (s) genética presente no seu organismo que pode estar associadas à suscetibilidade e à gravidade da doença, bem como na sua resposta a tratamentos. Além disso, buscamos identificar a relação da hidradenite supurativa com o seu estilo de vida e dieta, para entender como os mesmos influenciam na progressão da doença. Com esses resultados, comprometemo-nos a criar um estudo piloto de epidemiologia clínica da hidradenite supurativa na Região Metropolitana do Recife, e modelos *in vitro* (em células no laboratório) para identificar o papel dessas diferenças genéticas que interferem na doença e seus impactos nas vias correlatas.

Deste modo, contamos com a cooperação do (a) seu/sua filho (a). A participação dele (a) no nosso estudo não interferirá nos tratamentos e rotinas terapêuticas propostos pelo seu médico. Iremos coletar dele 10 ml de sangue de uma veia do antebraço (aproximadamente uma colher de sopa), aproximadamente 5 ml de saliva (necessitamos que ele (a) cuspa num tubinho), e, se o (a) senhor (a) e o (a) menor, por livre espontânea vontade, concordarem em realizar uma biópsia, um pequeno pedaço de tecido; caso contrário, esse material só será coletado se ele/ela necessitar de cirurgia como opção de tratamento para a doença, e vocês concordarem em doar essa amostra. Também será possível doar uns fios de cabelo como alternativa a biópsia. Seu/ sua filho (a) fará parte de um estudo de grupo controle, ou seja, suas amostras serão utilizadas para a busca de variantes genéticas e possíveis marcadores que não estão presentes em células saudáveis. As coletas serão realizadas por profissionais da saúde, para a segurança dele (a), sendo de total responsabilidade do médico e do pesquisador responsável o suporte a intercorrências, socorro imediato e suporte financeiro a eventuais despesas. No entanto, poderão existir desconfortos e riscos relacionados à coleta do sangue: dor durante a introdução da agulha, pequenos hematomas em que a pele pode ficar escura por alguns dias, a necessidade de mais de uma picada de agulha caso não se consiga pegar a veia na primeira tentativa (desde que vocês autorizem a(s) nova(s) tentativas) e constrangimento na hora de responder o questionário relacionado ao estilo de vida do paciente.

Com os resultados, o projeto propõe-se a desenvolver uma plataforma para integrar as informações clínicas e epidemiológicas de todos os pacientes baseada em modelos avançados de *Machine Learning* (uma análise computacional), e estabelecer um programa de diagnóstico para auxiliar na classificação da gravidade da doença dos pacientes, podendo ajudar na escolha da terapia a ser estabelecida. Para que tudo isso seja possível, teremos um dia específico, semanalmente,

no ambulatório do HC, para esclarecimento de dúvidas, coletas e acompanhamento do (a) seu/ sua filho (a) e outros envolvidos no estudo, o qual vai durar 3 anos. Contaremos com a participação dele durante esse período, seguindo os protocolos desta pesquisa. Todas as rotinas e procedimentos realizados serão explicados pela pesquisadora Ana Sofia Lima e acompanhados pelo pesquisador orientador Dr. Fabricio Oliveira Souto, pesquisador co-orientador Sergio Crovella e pesquisador coordenador do projeto Lucas Brandão. Ao término do estudo, vocês receberão os resultados e comparativo de evolução da doença dele, principalmente comparando-a com o estilo de vida e dieta, e possíveis variantes genéticas.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa, ficarão armazenados no departamento de Patologia da UFPE, sob a responsabilidade do coordenador Lucas Brandão, no endereço Av. Da Engenharia – Cidade Universitária, Recife-PE, 50670-420, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada e nem receberá nenhum pagamento para ele/ela participar desta pesquisa, pois deve ser de forma voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação dele/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepces@ufpe.br).

Pesquisador responsável: _____
Lucas André Cavalcanti Brandão

CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo Análise biomolecular para medicina personalizada em pacientes com Hidradenite Supurativa, como voluntário(a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento) para mim ou para o (a) menor em questão.

Local e data _____, ____/____/____

Assinatura do (da) responsável: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____
Assinatura: _____

Nome: _____
Assinatura: _____

ANEXO D

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (para menores de 7 a 18 anos)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA MENORES DE 7 a 18 ANOS)

Convidamos você _____, após autorização dos seus pais, ou dos responsáveis legais, para participar como voluntário (a) da pesquisa: Análise biomolecular para medicina personalizada em pacientes com Hidradenite Supurativa. Esta pesquisa é da responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Lucas André Cavalcanti Brandão, professor do departamento de Patologia da UFPE, com endereço Av. da Engenharia, s/n, CDU, CEP: 50670-420 - Recife - PE/ (81) 2126-8546 e (81) 9282-1852 (inclusive ligações a cobrar) email: lucas.cbrandao@ufpe.br.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Ana Sofia Lima Estevão de Oliveira, Prof. Dr. Fabrício Oliveira Souto, Prof. Dr. Sergio Crovella, Dr. Anselmo Jiro Kamada, Heitor Horlando Sampaio Araújo da Silva, Lívia Lima, Prof. Dr. Luiz Gonzaga de Castro e Souza Filho, Prof. Dr. Maria de Fátima de Medeiros Brito, Neyla Maria Pereira Alves e Dr. Ronald Rodrigues de Moura.

Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via deste termo lhe será entregue para que seus pais ou responsável possam guarda-la e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu. Para participar deste estudo, um responsável por você deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento, podendo retirar esse consentimento ou interromper a sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O objetivo da pesquisa consiste em estudar a busca de uma forma mais específica e precisa de diagnosticar a Hidradenite Supurativa (Aene Inversa). Esta é uma doença inflamatória crônica (que gera uma inflamação no seu organismo que dura por um longo tempo, se não por uma vida) e subdiagnosticada no Brasil (o número de casos diagnosticados são inferiores ao número de pessoas com a doença, podendo ser por falta de conhecimento ou dificuldade em diagnosticar). Portanto, decifrar como a doença age no seu organismo para criar tratamentos personalizados (específicos para o paciente) é de grande importância. A proposta deste projeto visa reunir dados médicos, genéticos, experimentais e de estilo de vida para construir um modelo específico para cada paciente e para adaptar tratamentos com base em suas características pessoais. Pro futuro, isso gerará informações úteis com impacto imediato na interpretação da doença no paciente e nas opções terapêuticas, além de fornecer uma visão geral em larga escala de marcadores de risco. Deste modo, o projeto visa determinar os mecanismos internos envolvidos no estabelecimento da hidradenite supurativa. Para que isso seja possível, pretendemos identificar em você uma (s) diferença (s) genética presente no seu organismo que pode estar associadas à suscetibilidade e à gravidade da doença, bem como na sua resposta a tratamentos. Além disso, buscamos identificar a relação da hidradenite supurativa com o seu estilo de vida e dieta, para entender como os mesmos influenciam na progressão da doença. Com esses resultados, comprometemo-nos a criar um estudo piloto de epidemiologia clínica da hidradenite supurativa na Região Metropolitana do Recife, e modelos *in vitro* (em células no laboratório) para identificar o papel dessas diferenças genéticas que interferem na doença e seus impactos nas vias correlatas.

Deste modo, contamos com a sua cooperação. Sua participação no nosso estudo não interferirá nos tratamentos e rotinas terapêuticas propostos pelo seu médico. Iremos coletar de você 10 ml de sangue de uma veia do antebraço (aproximadamente uma colher de sopa), aproximadamente 5 ml de saliva (necessitamos que o (a) senhor (a) cuspa num tubinho), e, se o (a) senhor (a), por livre espontânea vontade, quiser realizar uma biópsia, um pequeno pedaço de tecido; caso contrário, esse material só será coletado se você necessitar de cirurgia como opção de tratamento para HS, e igualmente concordar em doar essa amostra. Também será possível doar uns fios de cabelo, caso não concorde com a biópsia. Você fará parte de um estudo de grupo controle, ou seja, suas amostras serão utilizadas para a busca de variantes genéticas e possíveis marcadores que não estão presentes em células saudáveis. As coletas serão realizadas por profissionais da saúde, para a sua segurança, sendo de total responsabilidade do médico e do pesquisador responsável o suporte a intercorrências, socorro imediato e suporte financeiro a eventuais despesas. No entanto, poderão existir desconfortos e riscos relacionados à coleta do sangue: dor durante a introdução da agulha, pequenos hematomas em que a pele pode ficar escura por alguns dias, a necessidade de mais de uma picada de agulha caso não se consiga pegar a veia na primeira tentativa (desde que você autorize a(s) nova(s) tentativas) e constrangimento na hora de responder o questionário relacionado ao seu estilo de vida.

Com os resultados, o projeto propõe-se a desenvolver uma plataforma para integrar as informações clínicas e epidemiológicas de todos os pacientes baseadas em modelos avançados de *Machine Learning* (uma análise computacional), e estabelecer um programa de diagnóstico clínico-molecular para auxiliar na classificação da gravidade da doença dos pacientes que possa ajudar na escolha da terapia a ser estabelecida. Para que tudo isso seja

possível, teremos um dia específico, semanalmente, no ambulatório do HC, para esclarecimento das suas dúvidas, coletas e acompanhamento e de outros envolvidos no estudo, o qual vai durar 3 anos. Contaremos com sua participação durante esse período, seguindo os protocolos desta pesquisa. Todas as rotinas e procedimentos realizados serão explicados pela pesquisadora Ana Sofia Lima e acompanhados pelo pesquisador orientador Dr. Fabricio Oliveira Souto, pesquisador co-orientador Sergio Crovella e pesquisador coordenador do projeto Lucas Brandão. Ao término do estudo, você receberá os seus resultados e comparativo de evolução, principalmente comparando-a com o estilo de vida e dieta, e possíveis variantes genéticas.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa, ficarão armazenados no departamento de Patologia da UFPE, sob a responsabilidade do coordenador Lucas Brandão, no endereço Av. Da Engenharia – Cidade Universitária, Recife-PE, 50670-420, pelo período de mínimo 5 anos, após o término da pesquisa.

Nem você e nem seus pais, ou responsáveis legais, pagarão nada para você participar desta pesquisa, também não receberão nenhum pagamento para a sua participação, pois é voluntária, mas fica garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da sua participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Este documento passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE que está no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepecs@ufpe.br).

Pesquisador responsável: _____
Lucas André Cavalcanti Brandão

ASSENTIMENTO DO(DA) MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIO(A)

Eu, _____, portador (a) do documento de identidade _____ (se já tiver documento), abaixo assinado, Análise biomolecular para medicina personalizada em pacientes com Hidradenite Supurativa, concordo em participar do estudo como voluntário (a). Fui informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Local e data _____, ____/____/____

Assinatura do (da) menor: _____

Presenciamos a solicitação de assentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do/a voluntário/a em participar: 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____
Assinatura: _____

Nome: _____
Assinatura: _____