



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

Isabella Rosa da Mata

**Os Efeitos da Suplementação Oral de
Zinco no Tratamento da Acne Vulgar,
Acne Inversa e Acne Rosácea: Uma
Overview de Revisões Sistemáticas**

PPGNut

Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Nutrição

UFCSPA

Porto Alegre
2022

ISABELLA ROSA DA MATA

**Os Efeitos da Suplementação Oral de Zinco no Tratamento da
Acne Vulgar, Acne Inversa e Acne Rosácea: Uma Overview de
Revisões Sistemáticas**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Simone Morelo Dal Bosco

Porto Alegre

2022

Catálogo na Publicação

Mata, Isabella Rosa da

Os efeitos da suplementação oral de zinco no tratamento da acne vulgar, acne inversa e acne rosácea : uma overview de revisões sistemáticas / Isabella Rosa da Mata. -- 2022.

135 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, 2022.

Orientador(a): Profa. Dra. Simone Morelo Dal Bosco.

1. Zinco. 2. Suplementação oral. 3. Acne. 4. Doença crônica inflamatória da unidade pilossebácea. 5. Revisão sistemática. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

À minha amada família, queridos pais e irmãs, por todos os princípios, amor, carinho, apoio e incentivos concedidos ao longo de minha vida e nos momentos de maior dificuldade.

À minha orientadora Prof^a. Simone Morelo Dal Bosco, querida professora e amiga, por toda a orientação, confiança e palavras de estímulo, possibilitando a realização desse trabalho.

À Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), por oportunizar o Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição (PPGNUT), constituído por um excepcional corpo docente dedicado à formação de profissionais de excelência.

À todos que estiveram presentes nesta jornada, colegas e amigos, e aos que me auxiliaram na concretização desse trabalho.

Por fim, ao meu grandioso Deus, por sempre guiar meu caminho e por me conceder a benção de concluir mais uma importante etapa de minha vida.

*“Schönheit ist ein offener Empfehlungsbrief, der die Herzen
zum Voraus für uns gewinnt”.*

Arthur Schopenhauer

RESUMO

A pele, uma barreira física de proteção contra ameaças do ambiente externo, pode ser local de resposta a distúrbios crônicos inflamatórios da pele, como acne e outras doenças dermatológicas, que promovem um elevado impacto social e psicológico nos indivíduos que as manifestam. Abordagens terapêuticas naturais, como a suplementação oral de zinco, podem ser uma alternativa a ser investigada, para maior segurança e qualidade de vida desses pacientes. Assim, o presente estudo teve por objetivo revisar e analisar sistematicamente produções que examinaram os efeitos do zinco oral no tratamento e manejo da acne vulgar, acne rosácea e acne inversa, bem como avaliar criticamente a qualidade metodológica e o grau de evidência das recomendações descritas. **Metodologia:** Sob o protocolo de registro PROSPERO, nº CRD42022345337, realizou-se, nas bases de dados eletrônicas, PubMed, Scopus, Cochrane Library e Web of Science, uma busca de revisões sistemáticas e metanálises publicados até setembro de 2022. Para avaliação dos artigos incluídos foram utilizadas as ferramentas: *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS), para análise do risco de viés; *MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews* (AMSTAR-2), para análise da qualidade metodológica; e *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), para análise da qualidade da evidência dos desfechos observados. **Resultados:** Dezesesseis artigos de revisão atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos no presente estudo. Desses, 6 artigos abordaram os efeitos da suplementação oral de zinco na acne inversa, 5 na acne rosácea, 4 na acne vulgar e 1 estudo abordou nas três doenças. A qualidade metodológica variou de criticamente baixa à alta, e a recomendação da qualidade dos desfechos analisados apresentaram nível de evidência baixo ou moderado. **Conclusão:** Potenciais benefícios do uso oral de zinco foram observados nos estudos. A suplementação com zinco mostrou-se benéfica para o tratamento e manejo da acne inversa, assim como uma opção de tratamento de segunda linha para pacientes selecionados com acne vulgar leve a moderada; contudo, para este último desfecho, menor grau de evidência foi indicado. No que tange a acne rosácea, não há evidência suficiente para apoiar ou não a eficácia do zinco oral como alternativa terapêutica. Assim, a realização de novos estudos de alta qualidade metodológica, que possibilitam apreciar a efetiva eficácia da suplementação oral de zinco no tratamento de doenças de pele, com destaque à acne vulgar, acne inversa e acne rosácea, faz-se pertinente.

Palavras-chave: Acne; Vermelhidão facial; Doença de Verneuil; Doença crônica inflamatória da unidade pilossebácea; Suplementação oral; Zinco; Revisão sistemática.

ABSTRACT

The skin, a physical barrier to protect against threats from the external environment, can be the site of response to chronic inflammatory skin disorders, such as acne and other dermatological diseases, which have a high social and psychological impact on the individuals who manifest them. Natural therapeutic approaches, such as oral zinc supplementation, may be an alternative to be investigated, for greater safety and quality of life for these patients. Thus, the present study aimed to systematically review and analyze productions that examined the effects of oral zinc in the treatment and management of acne vulgaris, acne rosacea and acne inversa, as well as critically assess the methodological quality and degree of evidence of the recommendations described. **Methodology:** Under the PROSPERO registration protocol, number CRD42022345337, a search for systematic reviews and meta-analyses published up to September 2022 was performed in the databases PubMed, Scopus, Cochrane Library and Web of Science. To evaluate the included articles, the tools were used: Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS), to assess risk of bias; MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR-2), for methodological quality analysis; and Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), to analyze the quality of evidence of observed outcomes. **Results:** Sixteen review articles satisfied the inclusion criteria and were included in the present study. Of these, 6 articles addressed the effects of oral zinc supplementation on acne inversa, 5 on acne rosacea, 4 on acne vulgaris, and 1 study dealt the three diseases. The methodological quality ranged from critically low to high, and the recommendation of the quality of the analyzed outcomes presented a low or moderate level of evidence. **Conclusion:** Potential benefits of oral zinc were observed in the studies. Zinc supplementation has been shown to be beneficial for the treatment and management of acne inversa, as well as a second-line systemic treatment option for selected patients with mild to moderate acne vulgaris; however, for the latter outcome, a lower degree of evidence was indicated. Regarding acne rosacea, there is insufficient evidence to support the efficacy or not of oral zinc as a therapeutic alternative to be used in the treatment. Thus, the performance of new studies of high methodological quality that will allow us to measure the legitimate efficacy of oral zinc supplementation in the treatment of skin diseases, especially acne vulgaris, acne inversa and acne rosacea, is relevant.

Keywords: Acne; facial redness; Verneuil's Disease; Chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit; oral supplementation; Zinc; Systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomia da pele: camadas especializadas da pele. Fonte: Adaptada de UNA-SUS.	15
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da acne vulgar conforme a gravidade	18
Tabela 2. Estágio de Hurley e suas características	20
Tabela 3. Fototipos de pele – Escala de Fitzpatrick	21

LISTA DE ABREVIATURAS

AMSTAR-2	<i>MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
BDI	Inventário de Depressão de Beck
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAGS	Global Acne Grading System
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GSK-3	Glicogênio sintase quinase-3
HAM-D	Escala de Depressão de Hamilton
HiSCR	<i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i>
HS	Hidradenite Supurativa
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
IFN- γ	Interferon-gama
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
iNOS	Óxido nítrico-sintase induzida
mHSS	<i>Modified Hidradenitis Suppurativa Score</i>
NHEK	Queratinócitos epidérmicos humanos normais
Nic	Nicotinamida
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico-sintase
NK	Células <i>natural killer</i>
OR	Odds Ratio
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
PCR	Proteína C-reativa
PR	Remissão Parcial
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

PROSPERO	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>
RC	Remissão Completa
RNA	Ácido Ribonucleico
RosaQoL	<i>Rosacea Quality of Life Index</i>
ROBIS	<i>Risk of Bias in Systematic Reviews</i>
SIBO	<i>Small Intestinal Bacterial Overgrowth</i>
SMD	Diferença média padrão
SOD	Superóxido Dismutase
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UV	Radiação ultravioleta
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1. Estrutura da Pele	15
2.1.1. <i>Epiderme</i>	16
2.1.2. <i>Derme</i>	16
2.1.3. <i>Hipoderme</i>	17
2.2. Distúrbios Crônicos Inflamatórios Piloosebáceos.....	17
2.2.1. <i>Acne Vulgar</i>	18
2.2.2. <i>Acne Inversa</i>	19
2.2.3. <i>Acne Rosácea</i>	21
2.3. Nutrição e Pele.....	23
2.4. Zinco	24
2.4.1. <i>Zinco e Saúde da Pele</i>	26
2.4.2. <i>Zinco e Saúde Mental</i>	28
2.4.3. <i>Biodisponibilidade do Zinco</i>	30
2.4.4. <i>Suplementação oral de Zinco</i>	31
3. JUSTIFICATIVA.....	33
4. OBJETIVOS.....	34
4.1. Objetivo Geral.....	34
4.2. Objetivos Específicos.....	34
5. REFERÊNCIAS	35
6. ARTIGO (versão português).....	45
7. ARTIGO (versão inglês)	94
8. SISTEMÁTICA DE BUSCA DE REFERÊNCIAS DA LITERATURA.....	134
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	135

1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano. Atua como uma barreira física que assegura proteção ao hospedeiro contra a agressão contínua causada pelo ambiente externo hostil, salvaguardando-o ante impactos mecânicos, substâncias nocivas, e ataques de microrganismos patogênicos invasores.⁽¹⁻³⁾ Apesar do seu cursor protetivo, esse tecido é palco de variadas reações imunes não reguladas, sendo acometida por distúrbios dermatológicos, que alcançam desde quadros de hipersensibilidade e irritabilidade, até quadros de distúrbios crônicos inflamatórios, como acne, por exemplo.⁽⁴⁾ A pele, ademais, tem a sua integridade estrutural, a sua capacidade funcional, assim como o seu potencial regenerativo subordinados a uma série de fatores, que, em grau variável, impactam sua aparência geral, importando, por resultância, consequências sociais, que confluem com a percepção, pessoal e coletiva, quanto à sua saúde e beleza.⁽⁵⁾

Distúrbios crônicos inflamatórios dermatológicos, mormente de disfunção nas unidades pilosebáceas, como acne vulgar, acne inversa e acne rosácea, sobressaem-se pelo seu complexo processo de tratamento e manejo, bem como por sua considerável significância estética e potencial impacto na qualidade de vida dos pacientes, haja vista as consequências psicológicas e reflexos negativos nas relações sociais e na capacidade produtiva dos indivíduos que as manifestam.⁽⁶⁾ Diante dessa plêiade de desafios e ônus que exsurtem da manifestação da doença, muitos estudos têm sido executados com o intuito de obter maior compreensão e, desejosamente, permitir que sejam desenvolvidas novas práticas terapêuticas para o tratamento dessas disfunções de pele.⁽⁷⁻¹⁷⁾

Referido empenho, não obstante valioso, encontra desafios práticos. Note-se, motivado por aspectos multifatoriais, como predisposição genética e influências ambientais, que resultam em função epitelial prejudicada e imunidade alterada, as doenças crônicas inflamatórias da pele são complexas e exigem tratamentos de uso prolongado.⁽¹⁸⁾ Ademais, intervenções com medicamentos anti-inflamatórios tem eficácia variável e seu longo período de tratamento geram custos aos usuários, além de possibilitarem eventos colaterais graves.⁽¹⁹⁻²³⁾ Neste contexto, abordagens terapêuticas naturais apresentam-se como uma alternativa terapêutica atraente para o tratamento de doenças de pele. Exemplo emergente dessa linha terapêutica encontra-se no uso oral de zinco, que não apenas oportuniza maior segurança e qualidade de vida a esses pacientes, mas também apresenta baixo custo, eficácia e ausência de efeitos colaterais sistêmicos.⁽²⁴⁾

O zinco é um micronutriente essencial que demonstra propriedades antioxidantes e imunomoduladoras que podem ser correlacionadas com sua eficácia em diversas condições cutâneas.⁽²⁵⁾ Muitos estudos apresentaram o seu uso no manejo de doenças crônicas inflamatórias da pele.⁽²⁶⁻³²⁾ Apesar da abundância quantitativa de pesquisas, poucas referências efetivamente avaliaram a qualidade da evidência, apreciação esta de suma importância no estabelecimento da confiabilidade dos achados e aferições. Imperioso, deste modo, investigar com maior profundidade os conhecimentos acerca dos reais efeitos da administração oral de zinco no tratamento e manejo das doenças crônicas inflamatórias de disfunção nas unidades pilosebáceas, a tratar, acne vulgar, acne inversa e acne rosácea, sendo este o objetivo precípua da presente pesquisa. Ainda, intenta-se que as presentes análises auxiliem os profissionais de saúde nos processos de tomada de decisão quanto às intervenções terapêuticas funcionais das afecções dermatológicas aqui aludidas, e, assim, assegurar maior qualidade de vida aos pacientes afetados.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Estrutura da Pele

A pele é um órgão complexo e multifuncional que promove a manutenção de funções importantes para a fisiologia do corpo humano, tais como: prevenção da perda de líquidos, atuando como barreira hídrica; estabilização da temperatura corporal, conservando e dissipando calor; transmissão de informações sensoriais, atuando com órgão sensorial; entre outras atribuições.^(1, 2) Além das suas propriedades naturais intrínsecas, a pele também apresenta aspectos intangíveis, atuando como um “cartão de apresentação” da pessoa, influenciando diretamente na sua aparência, na sua autoestima, importando, destarte, vultuosas consequências sociais e psicológicas na vida dos seres humanos.⁽³³⁾ Resulta dessas características a necessidade de assegurar a saúde da pele, a manutenção e eficácias dos seus mecanismos protetivos, reconhecendo-se o seu protagonismo no resguardo da noção de saúde e bem estar humano.

Esse processo de asseguramento da saúde da pele exige que se conheça seus mecanismos internos, destacando-se sua faceta escudeira que protege o organismo contra componentes de danos provindos do ambiente circundante. Tal função é garantida através da organização de suas três camadas especializadas (Figura 1), a epiderme, a derme e a hipoderme, que, através de seu sistema imunológico adequado, ordenado por vários tipos de células residentes e recrutadas, fornecem imunidade protetora.^(1, 2, 34, 35)

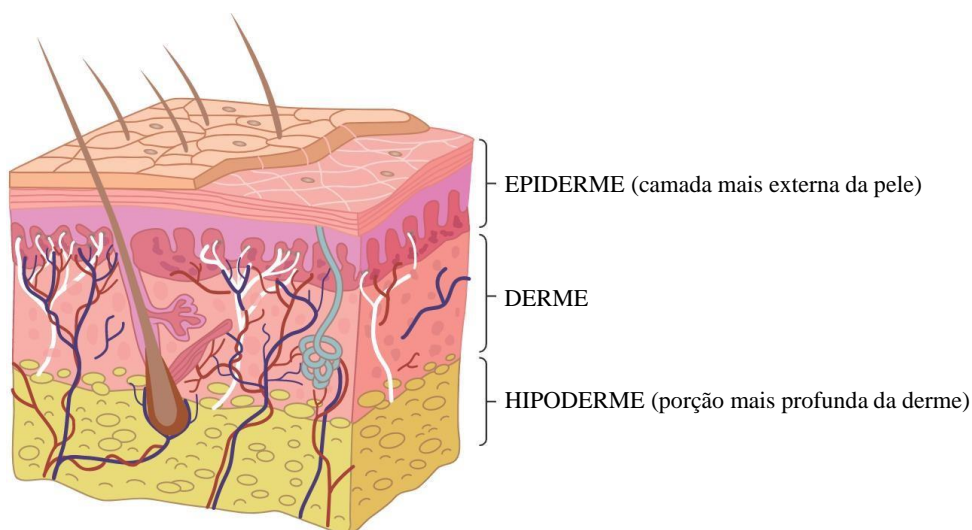


Figura 1. Anatomia da pele: camadas especializadas da pele. Fonte: Adaptada de UNA-SUS. ⁽³⁶⁾

2.1.1. Epiderme

A epiderme configura-se como a camada impermeável mais externa do corpo humano, compreendendo o estrato córneo, o estrato lúcido, o estrato granuloso, o estrato espinhoso e o estrato basal. Referidas estruturas são constantemente renovadas e formam a queratina acumulada na direção da superfície.⁽¹⁾ Instituída de epitélio estratificado escamoso queratinizado, a epiderme abrange quatro tipos principais de células, quais sejam, os queratinócitos, os melanócitos, as células de Langerhans e as células de Merkel.

Os queratinócitos constituem tipo celular predominante das células epidérmicas. Através de seu principal produto, a queratina, garante-se a proteção da pele e dos tecidos subjacentes contra calor, substâncias químicas e ataque de micro-organismos patogênicos.⁽³⁷⁾

Os melanócitos são células ramificadas localizadas no estrato basal e derivadas do melanoblasto. Eles fornecem pigmentação à pele e barreira à radiação ultravioleta (UV), através da expressão da melanina.^(2, 37)

As células de Langerhans são caracterizadas como o único tipo de célula mielóide na epiderme, contribuindo, dessa forma, para a homeostase da pele, através do estímulo de fatores de crescimento necessários para a sobrevivência de queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais. Ainda, em processos inflamatórios, essas células garantem resposta imediata e produzem mediadores pró-inflamatórios, além de promoverem ligação entre o sistema imunológico inato e o adaptativo.⁽²⁾

Já as células de Merkel, que são derivadas da crista neural, são mecanorreceptores ligados a queratinócitos adjacentes por desmossomos e são inervadas por fibras sensoriais. Tais propriedades lhe concedem a percepção do toque leve.^(2, 38)

2.1.2. Derme

A segunda camada é a derme, tecido de sustentação composto por uma rede de fibras de colágeno e fibras elásticas, que fornecem flexibilidade, elasticidade e resistência à tração e que proporcionam, por consequência, a integridade estrutural da derme.^(2, 39) Para mais, a derme é categorizada em subcamadas, a papilar e a reticular.

A derme papilar, camada mais superficial, promove extensões que alcançam a epiderme e contêm capilares que auxiliam e facilitam o transporte de nutrientes. Enquanto a derme reticular contém estruturas e apêndices da pele, como vasos sanguíneos, linfáticos, nervos, glândulas sudoríparas e unidades pilossebáceas. Ambas as camadas dérmicas acomodam fibroblastos, miofibroblastos e células imunes, como macrófagos, linfócitos e mastócitos, que desempenham um relevante papel em eventos de infecção e inflamação, assim como na cicatrização.⁽⁴⁰⁾ No que se refere à diferença de espessura, a derme reticular é significativamente mais espessa, uma vez que esta apresenta densa concentração de fibras colágenas e reticulares que estão entrelaçadas dentro sua camada.^(2, 37, 39)

2.1.3. Hipoderme

A hipoderme, ou camada subcutânea da pele, é a porção mais profunda e subjacente à derme. Composta por fibrócitos e adipócitos, esta camada é rica em proteoglicanos e glicosaminoglicanos, os quais lhe conferem propriedades semelhantes às mucosas.^(2, 41, 42) Tal tecido adiposo está abarcado no processo de controle e regulação de temperatura e termoisolamento, além de provisionamento de energia. Ademais, a hipoderme produz uma variedade de mediadores, como fatores de crescimento, adipocinas e citocinas, e contém múltiplas células imunes, que lhe promovem a capacidade de suporte e proteção.^(2, 42, 43) Por fim, a hipoderme é constituída por tecido conjuntivo frouxo e células adiposas, resultando em camada de espessura variável.

2.2. Distúrbios Crônicos Inflamatórios Pilossebáceos

Doenças crônicas inflamatórias são complexas e podem suscitar desafios em seu processo de diagnóstico clínico. A definição quanto ao processo de tratamento e manejo dessas doenças mostram-se igualmente desafiadores, comumente exigindo a adoção de uma terapia personalizada e de longo período de intervenção.

2.2.1. Acne Vulgar

Acne vulgar é uma afecção crônica inflamatória da unidade pilossebácea, caracterizada por lesões inflamatórias, como pápulas, pústulas e nódulos, e por lesões não inflamatórias, como comedões.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ De etiologia multifatorial, a acne vulgar acomete mais de 80% dos adolescentes e jovens adultos. Sua distribuição corporal corresponde as áreas da pele com maior densidade de unidades pilossebáceas, as quais incluem a face, o pescoço, a parte superior do tórax, os ombros e as costas.^(15, 46)

O diagnóstico da acne vulgar é realizado através de exame clínico, pelo qual se observa sinais e sintomas, como a presença ou não de lesões inflamatórias e/ou de lesões não inflamatórias. No que se refere a classificação da acne, esta é categorizada conforme o seu grau de severidade (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação da acne vulgar conforme a gravidade.

Grau I (leve)	Apresenta comedões (cravos), sem lesões inflamatórias (espinhas).
Grau II (leve-moderada)	Apresenta maior quantidade de comedões, pápulas eritematosas (espinhas vermelhas) e pústulas (espinhas com inflamação).
Grau III (moderada)	Apresenta comedões, pústulas e cistos.
Grau IV (moderada-grave)	Apresenta comedões, pústulas e lesões císticas maiores, formando abscessos e fístulas (“túneis”), para drenagem de material inflamatório.

Fonte: Adaptada de Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica (SBCD).⁽⁴⁷⁾

Apesar de sua patogênese ainda não ter sido totalmente elucidada, quatro são os processos que apresentam um papel central na formação de lesões de acne: a elevada produção sebácea; a colonização do folículo por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*); a hiperqueratinização folicular; e a inflamação local.^(17, 48)

No que toca ao tratamento da acne vulgar, este irá variar de acordo com o grau de acometimento, a localização e as particularidades do quadro clínico.⁽⁴⁸⁾ Conquanto o curso terapêutico possa variar, convergem em seus objetivos: os princípios da terapêutica da acne visionam corrigir e controlar a produção sebácea e a queratinização folicular, assim como controlar a atividade das glândulas sebáceas, diminuir e controlar a colonização por *P. acnes* no folículo e consequente liberação de mediadores inflamatórios, bem como findar o processo inflamatório. Por fim, o tratamento e manejo dos sinais e sintomas da acne vulgar poderão ocorrer através de terapias tópicas e sistêmicas, de modo isolado ou concomitante, a depender das singularidades do quadro clínico do paciente em questão.

2.2.2. Acne Inversa

A acne inversa, também denominada de hidradenite supurativa (HS) ou “doença de Verneuil”, é uma doença crônica inflamatória, recorrente dos folículos pilosos. Acometendo cerca de 4,1% da população, sendo indivíduos de todas as idades, em especial do sexo feminino, é caracterizada por dolorosos nódulos e abscessos, bem como por comedões e pápulas, em áreas do corpo que apresentam alta densidade de glândulas sudoríparas apócrinas.^(50, 51) Além de repercussão estética, a acne inversa promove forte impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados, em virtude da limitação ou incapacidade de movimentação no local das inflamações ou possíveis cicatrizes geradas pela afecção.⁽⁵²⁾

De etiologia multifatorial, fatores genéticos, alteração hormonal, obesidade e tabagismo, são as causas mais comumente apontadas para o surgimento da HS.^(7, 53) As lesões da acne inversa originam-se a partir do espessamento do estrato córneo (hiperqueratose) e da oclusão folicular, que, ao desencadarem, em um processo contínuo, uma série de processos inflamatórios, liberação de citocinas e células inflamatórias, formam abscessos e fístulas.⁽⁵²⁾

O diagnóstico da acne inversa é baseado na apresentação clínica da doença, sendo observado três principais aspectos: as lesões características, analisando a presença de nódulos (inflamatórios ou não, doloroso ou profundos), tratos sinusais (inflamatórios ou não), abscessos, comedões e/ou cicatrizes; a história natural da doença, analisando a recorrência de surtos (dois ou mais episódios em seis meses) e intervalos de melhora; e a localização anatômica típica das lesões.^(52, 54) Complementar ao exame clínico, investiga-se, mediante exame laboratorial, o possível aumento da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa (PCR). Em caso

de sinais de infecção secundária, recomenda-se a coleta de amostras da cultura microbiológica do abscesso e exsudato, assim como a realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Para mais, um terceiro teste suplementar é possível, o diagnóstico por imagem, o qual proporciona a avaliação quanto à extensão ou morfologia das lesões.^(52, 54)

No que se refere à classificação da HS, muitos instrumentos de avaliação clínica foram desenvolvidos atualmente. Todavia, a ferramenta mais amplamente utilizada é o Estágio de Hurley, seja por sua facilidade ou rapidez de aplicação.

Segundo os índices de gravidade da afecção, os quais são determinados pelo número de nódulos, abscessos e fístulas, assim como pelas áreas afetadas, o sistema de classificação de Estágio de Hurley categoriza a acne inversa conforme apresentado na Tabela 2:

Tabela 2. Estágio de Hurley e suas características

Estágio I (leve)	Presença de nódulo inflamatório ou de abscesso, único ou múltiplo, sem tratos sinusais ou cicatrizes.
Estágio II (moderado)	Presença de abscessos e nódulos recorrentes, lesões únicas ou múltiplas, amplamente separadas; com formação de trato sinusal ou cicatrizes.
Estágio III (grave)	Presença de múltiplos tratos sinusais interconectados, cicatrizes e abscessos, envolvendo ao menos uma área anatômica completa.

Fonte: Adaptada de Neto *et al.*⁽⁵⁴⁾

Apesar de ser um instrumento de aplicação e avaliação intuitivas, o mesmo é limitado, não refletindo o estado inflamatório, nem o quadro de evolução do tratamento.⁽⁵⁴⁾ Para este último, a ferramenta *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) possibilita a avaliação quanto à resposta ao tratamento: quando redução maior ou igual à 50% na contagem total de abscessos e de nódulos inflamatórios, é caracterizado como responsividade ao tratamento; quando redução de 25% a 49% dos mesmos parâmetros, é configurada como responsividade parcial; quando redução inferior à 25%, é definido como não responsivo.^(52, 55)

Para o tratamento da acne inversa, variadas terapias podem ser utilizadas, a depender do grau de severidade da doença, assim como das particularidades apresentadas pelo paciente acometido. Tratamentos medicamentosos e não medicamentosos podem promover o controle da dor e a redução dos sinais e sintomas ocasionados pela afecção. Deste modo, práticas como cuidados e higiene de feridas, modificações no estilo de vida, considerações nutricionais, perda de peso, terapias tópicas e sistêmicas, são algumas das abordagens utilizadas em quadros clínicos leves e moderados da doença. Em estágios mais graves, a intervenção cirúrgica deve ser considerada.^(56, 57)

2.2.3. Acne Rosácea

A rosácea é uma doença crônica inflamatória que afeta os vasos da pele e unidade pilossebácea, podendo manifestar-se através de uma variedade de apresentações clínicas de diferentes combinações de sintomas cutâneos, como rubor, eritema persistente, pápulas e pústulas inflamatórias, telangiectasia, rinofima e sintomas oculares.^(10, 45) Afetando predominantemente a região centro facial, a rosácea do subtipo papulopustulosa, caracterizada pela produção de pequenas pústulas semelhantes à acne, também é apelidada popularmente como acne rosácea.

Acometendo de 2 a 22% da população, em especial indivíduos de pele branca (fototipos de pele I e II, classificação de Fitzpatrick, Tabela 3), sua etiopatogenia ainda permanece obscura.^(58, 59) Sabe-se, não obstante, que a alteração imunológica e a desregulação neurovascular promovem o estabelecido quadro clínico da rosácea, assim como o significativo comprometimento da qualidade de vida dos pacientes portadores da doença.⁽⁵⁸⁾

Tabela 3. Fototipos de pele – escala de Fitzpatrick

Fototipo I	Pele branca.
Fototipo II	Pele branca.
Fototipo III	Pele morena clara
Fototipo IV	Pele morena moderada
Fototipo V	Pele morena escura
Fototipo VI	Pele negra

Fonte: Adaptada de Sociedade Brasileira de Dermatológica (SBD).⁽⁶⁰⁾

Outro ponto ainda não plenamente aclarado encontra-se na sua fisiopatologia multifatorial. Como principais elementos envolvidos e apontados como gatilhos à afecção, indica-se a predisposição genética, a exposição a temperaturas extremas, as escolhas alimentares, o comprometimento da barreira cutânea, a alteração do sistema imunológico e a desregulação neurovascular, os quais podem resultar de estímulos causados pelo estresse psicossocial ou hormônios.⁽⁵⁸⁾ Ainda, variados tipos celulares foram sinalizados como causadores da rosácea, a citar: os queratinócitos, os mastócitos, os fibroblastos, os neurônios, as células endoteliais, entre outros.⁽⁵⁹⁾

Para o devido diagnóstico, considera-se a aparência e características morfológicas das lesões cutâneas provocadas pela doença. Assim, a rosácea poderá ser classificada em quatro subtipos principais: eritemato-telangiectásica (subtipo I), papulopustulosa (subtipo II), fimatosa ou rinofina (subtipo III), e ocular (subtipo IV).

A rosácea do subtipo eritemato-telangiectásica é apresentada por um eritema facial transitório (rubor), conjuntamente a um fundo de eritema centro facial persistente e a telangiectasia (dilatação de vasos sanguíneos na pele). Paralelamente, a rosácea subtipo papulopustular se caracteriza pela presença de eritema centro facial de intensidade variável e pequenas pápulas e pústulas eritematosas. Já o subtipo rinofima, evidencia-se o acometimento do nariz, através da hipertrofia tecidual, além de hiperplasia das glândulas sebáceas. Por último, a rosácea ocular, apresenta-se com injeção conjuntival, telangiectasia da margem da pálpebra ou formação de hordéolo.⁽⁵⁹⁾

Com o objetivo de reduzir e controlar os sinais e sintomas da afecção, prevenindo a progressão e sustentando a remissão, o desafio do tratamento e manejo da rosácea encontra-se em sua patogênese multifatorial. Ademais, indivíduos com a doença tendem a apresentar maior suscetibilidade e sensibilidade a tratamentos tópicos e, por consequência, quadros de irritabilidade na pele desencadeados pela terapêutica.⁽⁶¹⁾ Em vista disso, o plano terapêutico da acne rosácea exige um cuidado personalizado, observando-se as características do subtipo das lesões e as queixas do paciente. Logo, uma série de intervenções, de cujo farmacológico e não farmacológico, fazem-se necessárias para maior controle e prevenção dos fatores desencadeantes pela doença.⁽⁵⁹⁾

2.3. Nutrição e Pele

Refletindo o que se segue intrinsecamente em nosso organismo, a pele é capaz de revelar desequilíbrios e manifestar necessidades nutricionais.⁽³⁾ Dessarte, para o bom funcionamento e a boa aparência da pele, a nutrição é chave fundamental; quando em deficiência, observa-se o desenvolvimento de lesões cutâneas⁽³⁾, como eczema, erosões, alopecia etc.. Para mais, a nutrição é essencial para todos os processos biológicos da pele, estando intimamente associada à sua saúde, desde o período da juventude até do envelhecimento ou de quadros de doença.⁽⁶²⁾ Assim, a nutrição pode desempenhar grande influência na fisiopatologia e na gravidade clínica em diferentes doenças dermatológicas, tendo a capacidade de afetar o diagnóstico, bem como melhorar os resultados terapêuticos.⁽⁶³⁾ Ainda, a dieta pode ser vista como um importante fator para compreensão quanto a manifestação e o manejo de distúrbios crônicos inflamatórios pilosebáceos, com destaque à acne vulgar, acne inversa e acne rosácea.⁽⁶⁴⁾

Ozuguz *et al.*⁽⁶⁵⁾ desenvolveram um estudo cujo objetivo foi avaliar as concentrações plasmáticas de zinco e de vitaminas A e E em pacientes com diagnóstico de acne vulgar, relacionando-as à gravidade da doença. Ao final das análises, observou-se uma correlação negativa entre o grau de severidade da acne e os níveis dos nutrientes, com destaque à vitamina E e ao zinco. Tais nutrientes, frequentemente encontrados em ovos, carnes, folhas verdes, nozes, sementes de abóbora e girassol e grãos integrais, destacam-se por seus efeitos antioxidante, anti-inflamatório e anti-seborreico, além do efeito bacteriostático sobre *Cutibacterium acnes*, bactéria de impacto sobre a acne e células produtoras de sebo.⁽⁶⁶⁾

Com propriedades semelhantes, o selênio modera a produção de sebo, assim como processos inflamatórios. Logo, em terapias para acnes, tal nutriente é administrado em conjunto com a vitamina E e o zinco. No estudo de Al-Anbari, Sahib e Raghif⁽⁶⁷⁾, em que foi investigado os efeitos da suplementação de selênio (200 µg/dia) combinada com silimarina (70 mg, 3 vezes/dia) e N-acetilcisteína (600 mg, 2 vezes/dia), como principais achados se observou a diminuição dos níveis de malondialdeído e de interleucina 8 (IL-8) e o aumento do nível de glutathione em pacientes com acne, o que reduziu, por conseguinte, o número de lesões inflamatórias. Como alimentos fonte de selênio apresentam-se a castanha-do-pará, a carne vermelha, peixe e aves, a gema de ovo e a semente de girassol.

Outro nutriente de grande relevância para o tratamento das acnes são as vitaminas do complexo B. No estudo de Yang *et al.*⁽⁶⁸⁾, foi observado, após doze semanas de suplementação

com a vitamina B5, a redução da inflamação e o respectivo aumento do índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) nos 41 indivíduos acompanhados no estudo. Em contrapartida, Veraldi *et al.*⁽⁶⁹⁾ e Balta e Ozuguz⁽⁷⁰⁾ apresentaram relatos de casos em que a administração de altas doses dietéticas de vitamina B12 e o longo período de tratamento com o uso do nutriente, ocasionaram agravamento das lesões de acne. Tais análises revelam a importância e cuidado exigidos sobre o conhecimento acerca da administração e indicação de suplementos nutricionais aos pacientes. Outrossim, alimentos como os cereais integrais, a soja, as castanhas, a levedura de cerveja e as vísceras, são alguns exemplos de fontes de vitamina do complexo B.

Em Donnarumma *et al.*⁽⁷¹⁾, foi administrada a suplementação oral à base de mio-inositol, ácido fólico e magnésio lipossomal. Após os seis meses de intervenção, foi observada uma redução significativa no *Sartorius Hidradenitis Suppurativa Score* (ferramenta de avaliação da gravidade e da extensão de acne inversa). De modo similar, Guillet *et al.*⁽⁷²⁾ avaliaram a associação da acne inversa e deficiência de vitamina D e, posteriormente, efeitos da suplementação no quadro da doença. Em seus resultados foi confirmada a carência do nutriente em toda a amostra investigada, assim como, após seis meses de suplementação, os pacientes demonstraram melhoras nas lesões inflamatórias. Como conclusão, os autores do estudo sugeriram que a suplementação de vitamina D poderia auxiliar na promoção da melhora dos nódulos inflamatórios, com provável estímulo à imunidade inata da pele. Exemplos de alimentos fonte em que tais nutrientes poderão ser encontrados seguem: cereais integrais, vegetais verde-escuros, carnes, ovos, nozes e diferentes categorias de sementes.

Enfim, o estado nutricional, dependente de macro e micronutrientes, é de grande relevância para a saúde da pele. Uma dieta equilibrada nutricionalmente auxilia e garante a regulação da função de barreira protetora da pele e, de modo inverso, quadros de deficiência promovem a alteração da função estrutural e biológica, resultando em disfunções, como apresentado anteriormente.^(73, 74) Assim, as escolhas alimentares poderão não apenas prevenir distúrbios da pele, mas também influir na condição da mesma.⁽⁷⁴⁾

2.4. Zinco

O zinco (Zn) é um micronutriente essencial, disposto naturalmente em grãos integrais, carnes vermelhas e frutos do mar, e fortificado em produtos como cereais.⁽⁷⁵⁾ Responsável pelo bom funcionamento de diversos processos fisiológicos do organismo humano, como o

crescimento e o desenvolvimento, é parte elementar de diversas metaloenzimas e fatores de transcrição necessários à regulação do metabolismo de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos e transcrição gênica.⁽⁷⁶⁾ Ademais, o zinco demonstra propriedades antioxidantes e imunomoduladoras.

Como um cofator importante para a atividade e defesa celular, o zinco previne a peroxidação lipídica, através de seu processo de controle de membranas estruturais e proteção celular, promove a proteção de grupos sulfidrilas contra oxidação e inibe a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) por outros metais de transição.⁽⁷⁷⁾ Ainda, modula a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e de interleucina-6 (IL-6), bem como diminui a produção de mediadores inflamatórios.⁽⁷⁶⁾ Tais mecanismos lhe conferem capacidade de antioxidante.

Diferentemente dos outros metais de transição, o zinco apresenta camada eletrônica completa, o que lhe confere a característica de não participar de reações redox e de ser de um íon estável.⁽⁷⁷⁾ Apresentando conteúdo total de 1,5 a 2,5g em nosso organismo, o Zn está presente em todos os órgãos do corpo humano, tendo grande concentração no tecido cutâneo, local em que é demandado para a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência dos queratinócitos.^(78, 79) Devido ao fato de não haver depósito de armazenamento de Zn pelo organismo, o fornecimento externo contínuo se faz necessário frente às demandas metabólicas, crescimento e reparo tecidual.⁽⁷⁶⁾ A recomendação diária de ingestão de zinco, para indivíduos adultos saudáveis, é de 8mg para mulheres e de 11mg para homens.⁽⁸⁰⁾ Apesar de variados alimentos fontes deste oligoelemento, o mesmo tem absorção alterada pela interação com outros micronutrientes consumidos na dieta e pelo estado de integridade gastrointestinal.

O diagnóstico de deficiência de zinco é apontado como um problema nutricional mundial, assolando grupos populacionais não apenas em países em desenvolvimento, mas também em países desenvolvidos.^(81, 82) O comprometimento da capacidade cognitiva, o déficit de crescimento, o aumento da morbidade e gravidade por enfermidades infecciosas e as alterações fisiológicas, como anorexia, dermatites, modificações do sistema imune, danos oxidativos e neuropsicológicos, são alguns dos exemplos de implicações associadas ao quadro de deficiência de zinco.⁽⁸²⁾ Como possíveis razões para tal diagnóstico, aponta-se a ingestão dietética inadequada, a má absorção e o aumento da perda do nutriente pelo organismo.⁽⁷⁶⁾

No sangue, sua concentração plasmática normal é de aproximadamente 100 μ g/dL.⁽⁷⁷⁾ Apesar de o plasma ser o indicador bioquímico comumente utilizado para avaliação do estado

nutricional de Zn no organismo, muitos autores sugerem não utilizar este parâmetro de modo isolado, mas sim em associação com outros indicadores que asseveram o estado de deficiência crônica do nutriente, tais como a avaliação da ingestão alimentar, a concentração de zinco eritrocitário, a concentração de zinco no cabelo e a excreção urinária.^(77, 81)

Enfim, nos últimos anos, o interesse e a investigação a respeito do papel do zinco na nutrição humana têm recebido notório progresso. Conhecimentos já adquiridos acerca de suas potenciais propriedades, assim como de sua influência em variados processos bioquímicos, imunológicos e clínicos, reafirmam a relevância desse oligoelemento para saúde e bem estar humano.

2.4.1. Zinco e Saúde da Pele

Conforme referido, o zinco é um elemento de grande relevância para a sobrevivência dos organismos vivos e sua deficiência contínua pode acarretar graves prejuízos aos mesmos. No corpo humano, a pele é o terceiro entre os tecidos com maior abundância de Zn, sendo a epiderme o local que demanda maior porção do nutriente.⁽⁷⁸⁾ Nesta camada, a concentração de zinco é de 60 µg/g, enquanto na derme é de 40 µg/g.⁽⁸⁸⁾ Quando em estado de deficiência de Zn, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência dos queratinócitos é prejudicada; ainda, citocinas inflamatórias e óxido nítrico-sintase induzida (iNOS)/óxido nítrico-sintase (NOS) são aumentados e secretados por indução em queratinócitos, promovendo, desta forma, quadros clínicos inflamatórios dermatológicos.⁽⁸⁸⁾

Mediante a sua propriedade anti-inflamatória, o zinco modifica e dificulta a regulação positiva induzida por interferon-gama (IFN- γ), com redução da expressão da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), e a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em queratinócitos epidérmicos humanos normais (NHEK); ainda, inibe a indução de iNOS e a subsequente produção de óxido nítrico (NO), promovendo, desta forma, redução e controle do processo inflamatório.⁽⁸⁸⁾

Tratando-se de doenças crônicas inflamatórias dermatológicas, com destaque as de disfunção na unidade pilosebácea, múltiplos mecanismos são sugeridos para entendimento quanto aos efeitos positivos observados através da administração de zinco no tratamento e controle dessas afecções, a destacar: o auxílio na manutenção da replicação celular adequada,

atividade imunológica e reparo de feridas; a modulação da resposta imunológica, controlando a função de macrófagos e neutrófilos e a atividade das células *natural killer* (NK); a regulação da inflamação, pela a inibição da produção de mediadores inflamatórios, como IL-6 e TNF- α ; e o bloqueio da enzima 5 α -redutase, suprimindo, por resultância, a atividade das glândulas sebáceas.⁽²⁴⁾ À vista disso, muitos foram os estudos que buscaram apresentar os efeitos e os potenciais benefícios do uso de zinco no manejo de variadas condições cutâneas crônicas inflamatórias.

No estudo randomizado, duplo-cego, conduzido por Sharquie, Najim e Al-Salman ⁽⁸⁹⁾, o qual avaliou a eficácia e os efeitos colaterais da suplementação oral de sulfato de zinco, 300 mg/dia, no tratamento da rosácea, foi observado melhora nos sinais e sintomas da doença logo no primeiro mês de intervenção e nenhum efeito colateral importante foi relatado ao longo dos três meses de tratamento. Tais resultados levaram os autores a concluir que o sulfato de zinco pode ser visto como uma interessante opção no tratamento para a rosácea.

Em Tolino *et al.*⁽⁹⁰⁾, comparou-se a eficácia e segurança do sulfato de zinco com o antibiótico limeciclina no tratamento da acne vulgar grau leve a moderada. Após as dozes semanas de intervenção, em ambos os grupos foi observada melhora nas lesões da acne; entretanto, não houve diferença estatística entre os dois tratamentos. Como conclusão, os autores ainda ponderaram quanto às vantagens da segurança do uso do zinco em pacientes pediátricos e gestantes; ainda, foi destacado que o Zn não está incluído entre os agentes fotossensíveis e não tem risco de desencadear resistência a antibióticos, tornando-o ainda mais atrativo.

Clemmensen *et al.*⁽⁹¹⁾, que conduziram um estudo cruzado duplo-cego com 24 indivíduos que apresentavam diagnóstico de artrite psoriática, observou-se, após as doze semanas de tratamento com sulfato de zinco (comprimidos de 220mg, 3 vezes/dia), uma melhora da condição articular, tanto com base nas avaliações dos próprios pacientes, como, pelas análises dos pesquisadores. Ainda, os autores comentaram o fato de que o tratamento não provocou efeitos colaterais graves, mesmo após seis meses de tratamento. Como fechamento do estudo, a suplementação oral com sulfato de zinco foi destacada como valiosa para o tratamento da artrite psoriática.

Hessam *et al.*⁽⁹²⁾ avaliaram o efeito clínico da combinação do suplemento oral gluconato de zinco, 90 mg/dia, associado ao tópico triclosan 2%, para o tratamento anti-inflamatório de

uma coorte alemã composta por 66 pacientes com diagnóstico de acne inversa. Após três meses de terapia combinada, foi observada melhora significativa e diminuição do número de nódulos inflamatórios, novos furúnculos ou surtos, assim como, nos escores de eritema. Para mais, em consequência e complemento a tais achados promissores, a qualidade de vida dos pacientes, avaliada através do índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) e do escore de HS modificado (mHSS), melhorou significativamente.

2.4.2. Zinco e Saúde Mental

Distúrbios crônicos inflamatórios da pele, em especial, de disfunção nas unidades pilosebáceas, como acne vulgar, acne inversa e acne rosácea, impactam significativamente as vidas dos pacientes. A manifestação na aparência do indivíduo, sobretudo na face, gera repercussões negativas; o prejuízo estético alcança não apenas a autoestima do paciente, mas também influi na percepção das outras pessoas que integram seu círculo de convivência, seja na vida pessoal, seja no ambiente profissional. Estudos analisaram quanto a possível associação entre tais disfunções dermatológicas e distúrbios psicossociais, sendo observado haver relevante influência do primeiro sob o segundo.⁽⁹³⁻⁹⁷⁾ Depressão, ansiedade, insegurança, entre outros sintomas, são fardos de cunho psicológico comumente vistos e associados a tais doenças de pele.

Percebe-se, portanto, que referidos nutrientes implicados como potenciais influenciadores na fisiopatologia das doenças de pele mencionadas, também são importantes mediadores da cognição, comportamento e emoções humanas.⁽⁹³⁾ Nutrientes como o zinco, o selênio, o ácido fólico e o cromo são alguns exemplos que se destacam como potenciais influenciadores para a depressão, ansiedade e mudanças de humor.

O rosto está altamente interligado à percepção da imagem corporal⁽⁹³⁾, logo, determinadas disfunções cutâneas acarretam pesados fardos e consequente danos psicossocial aos seus portadores. A acne rosácea, tendo como exemplo, pode levar ao constrangimento, baixa autoestima, ansiedade, depressão e estigmatização. Para além disso, ocasiona um impacto adverso na qualidade de vida e no bem estar social e psicológico, uma vez que os fatores psicológicos, estresse e ansiedade, podem agravar o rubor na doença, o que perpetua e intensifica o sofrimento do portador.^(98, 99) Semelhantes são os fardos psicológicos suportados por indivíduos com diagnóstico de acne vulgar e acne inversa, os quais tendem a apresentar

baixa autoestima e redução da qualidade de vida, seja pelas lesões e possíveis cicatrizes ocasionadas ou pela dor provinda das mesmas. Tendo isto posto, a investigação quanto a potenciais mediadores que reduzam tais impactos emocionais, fazem-se importantes.

Nowak *et al.*⁽¹⁰⁰⁾ conduziram um estudo duplo-cego, controlado por placebo, a fim de investigar o efeito da suplementação de zinco na terapia antidepressiva para a depressão unipolar humana. O grupo de participantes, vinte pacientes poloneses, receberam suplementação de zinco (25 mg/dia) ou placebo e foram tratados com terapia antidepressiva padrão. Após as doze semanas de intervenção, a eficácia da terapia antidepressiva e o estado psicopatológico foram avaliados através da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) e do Inventário de Depressão de Beck (BDI). Como resultado, foi observado que a suplementação de zinco reduziu significativamente os escores em ambas as medidas, em comparação com o tratamento com placebo. Para mais, em seu estudo de revisão, Nowak, Szewczyk e Pilc⁽¹⁰¹⁾ discutiram sobre os possíveis mecanismos de atividade antidepressiva apresentado pelo zinco, dentre os quais, o fato do elemento ser um antagonista direto do complexo receptor NMDA (mediador de importantes funções de neurotransmissão, como, por exemplo, cognição e memória), ou sua ação de potencialização dos receptores AMPA, que podem atenuar a função do receptor NMDA, ou ainda, sua inibição direta do glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3).

Corroborando aos achados do segundo artigo, Cope e Levenson⁽¹⁰²⁾ desenvolveram uma revisão que avaliou as implicações da deficiência de zinco nos transtornos de humor, como depressão, ansiedade e anorexia, e ponderaram o uso do mineral como adjuvante ao tratamento farmacológico desses transtornos. Os autores destacaram a correlação negativa entre os baixos níveis séricos de zinco e a gravidade da depressão. Ainda, os autores salientaram quanto ao uso de zinco como adjuvante na intervenção farmacológica, uma vez que este demonstrou aumentar a eficácia dos medicamentos a serem considerados para o tratamento antidepressivo. Entretanto, foi aconselhado que a suplementação não ultrapasse o limite superior recomendado de ingestão diária do nutriente, 40 mg/dia, para evitar o possível quadro de deficiência de cobre – estado nutricional relatado em vários casos em que a ingestão de zinco foi extremamente elevada. Por último, os autores ratificaram a compreensão do papel da deficiência de zinco para o desenvolvimento de transtornos de humor e que a sua suplementação pode contribuir, não exclusivamente para o tratamento, mas também, como auxiliar na identificação de novos alvos para intervenção.

2.4.3. Biodisponibilidade do Zinco

O conhecimento acerca da biodisponibilidade dos nutrientes é referência para o devido manejo da dieta, assim como para o alcance das demandas nutricionais pelo organismo. Logo, escolhas alimentares poderão estabelecer o grau de absorção, ou inversamente, inibição de determinado mineral ou vitamina. Com semelhante relevância, as interações minerais com o seu respectivo local de absorção no trato gastrointestinal serão determinantes para tais desfechos.^(79, 81, 84)

O zinco, que é absorvido no jejuno e íleo, apresenta uma série de mecanismos e fatores dietéticos que podem influenciar em sua biodisponibilidade.⁽⁷⁹⁾ Alimentos de origem animal como carne vermelha, ovos e frutos do mar são fontes que melhor promovem sua biodisponibilidade no organismo. Conquanto apresentem similarmente consideráveis quantidades do elemento, cereais e leguminosas promovem menor absorção, tendo como razão a interação química do Zn com outras substâncias, como fitatos, oxalato, fibras e determinados minerais.^(76, 81) Apesar desses fatores antagonistas na alimentação diminuírem a absorção intestinal de zinco, a presença de aminoácidos, cisteína e histidina, de proteína e de ácidos orgânicos facilitam e promovem a absorção.⁽⁸¹⁾ Tais aminoácidos liberados da fração proteica do alimento demonstram a capacidade de neutralizar o efeito inibitório de absorção de Zn provindo dos fitatos.⁽⁸³⁾ Não obstante, vale salientar que indivíduos que apresentam deficiência proteica implicam em biodisponibilidade afetada, com consequente redução de transporte de zinco aos tecidos-alvos.⁽⁸¹⁾

Em seu processo de absorção, o zinco ainda poderá sofrer influência de minerais como ferro, cálcio e cobre; este último compete pela metalotioneína, proteína que auxilia na regulação dos metais no organismo.⁽¹⁰³⁾ Por conseguinte, deve-se atentar quanto ao potencial risco de deficiência desses minerais quando administrados conjuntamente.

No que toca à absorção de suplementos orais de zinco, amplamente utilizados na pesquisa clínica, estes demonstraram eficiência de absorção superior quando postos em comparação às refeições.⁽⁸⁴⁾ No estudo de Tran *et al.*⁽⁸⁵⁾, o qual buscou determinar a relação entre dose de zinco aquoso e zinco absorvido, foi concluído que a absorção de zinco de uma solução aquosa é superior ao de refeições compostas, circunstância comparada ao que ocorre nos processos de administração de suplementos de zinco. Ademais, os autores do estudo apontaram que tais

achados têm implicações práticas para a administração de suplementos orais de zinco como medida preventiva ou de tratamento de curto prazo para a deficiência do nutriente.

2.4.4. Suplementação oral de Zinco

Nas últimas décadas, longas discussões foram traçadas na comunidade científica e acadêmica para definição e estabelecimento acerca dos valores mínimos e ideais para as necessidades e recomendações nutricionais e alimentares, visando à promoção e suporte nutricional, assim como à prevenção de potenciais doenças crônicas na população.

O zinco, quando em estado de deficiência em nosso organismo, pode promover uma série de implicações no desenvolvimento e alterações fisiológicas, além do aumento da morbidade e gravidade por enfermidades crônicas. Assim, a suplementação oral de zinco faz-se considerada, sob condição de que esta possua caráter de complementação ao plano alimentar e nunca de substituição à alimentação saudável e equilibrada.⁽⁸⁶⁾

Conforme apresentado e enfatizado na Resolução CFN nº 656/2020⁽⁸⁶⁾, alterada pela recente Resolução CFN nº 731/2022⁽⁸⁷⁾, a prescrição de suplementos nutricionais pode ser utilizada “quando indispensável para suprir necessidades nutricionais específicas”. Para mais, consoante a certos apontamentos trazidos no Art.3º da Resolução⁽⁸⁶⁾, faz-se necessário realizar uma identificação de deficiência e de potencial risco nutricional através de uma triagem e avaliação nutricional sistematizadas, assim como, ponderar se os nutrientes suplementados contribuirão para a redução do risco e para o tratamento em questão. Ademais, é preciso considerar a biodisponibilidade e segurança na prescrição, bem como ter em conta a integralidade do indivíduo a tratar, respeitando suas condições clínicas, biopsicossociais, socioeconômicas, culturais e religiosas.

No que tange a recomendação diária de ingestão de zinco, é referenciado para indivíduos adultos saudáveis, o consumo de 8mg para mulheres (11mg para gestantes) e de 11mg para homens.⁽⁸⁰⁾ Apesar de fontes de zinco estarem presentes em uma variedade de alimentos, a suplementação deste elemento poderá suprir as demandas nutricionais no organismo de indivíduos que possuam dificuldades de obtê-lo, seja por motivo de dieta inadequada, integridade gastrointestinal ou condições clínicas que comprometem sua absorção. Todavia, para decisão e oferta adequada de suplementos com Zn, deve-se refletir acerca da

biodisponibilidade, do grau de solubilidade, do sabor, dos potenciais efeitos colaterais, do valor de custo e da frequência de dose a ser administrada.⁽⁸³⁾ Note-se, apesar de ser a forma de suplementação de zinco normalmente utilizada, o óxido de zinco e o sulfato de zinco demonstram certas desvantagens: o primeiro, por se precipitar em alimentos líquidos, seu uso torna-se limitado a alimentos sólidos; já o segundo, apresenta solubilidade adequada, mas interage com a matriz do alimento, alterando as características sensoriais.⁽⁸³⁾ Nesta linha, merece destaque outra forma de suplemento de Zn: o gluconato de zinco; este, por sua vez, além de demonstrar melhor biodisponibilidade em relação aos anteriores, possui a vantagem de não alterar o sabor dos alimentos e é considerado de mais baixo custo. Enfim, a suplementação oral de zinco poderá contribuir como adjuvante na reposição em quadros de deficiência, assim como, contribuir para a melhora de quadros clínicos, como de doenças crônicas inflamatórias.

3. JUSTIFICATIVA

O zinco, haja vista sua influência em diversos processos fisiológicos do organismo humano e suas propriedades antioxidantes e imunomoduladoras, lhe é conferido eficácia em diversas condições cutâneas. Tais características tornam-o uma alternativa atrativa dentre as terapias naturais de manejo de disfunções crônicas inflamatórias da pele, sobretudo por este apresentar menores custos de tratamento e maior segurança.

Atentando-se as vantagens terapêuticas do zinco, múltiplos estudos foram desenvolvidos no intento de se expandir o conhecimento no que afere os efeitos e benefícios do uso oral desse oligoelemento para tratamento de tais afecções. Todavia, uma análise crítica acerca do grau de evidência e uma avaliação da qualidade metodológica de tais estudos ainda se faz necessário. Dessa forma, o presente trabalho justifica-se por apresentar os potenciais efeitos da suplementação oral de zinco no tratamento de doenças crônicas dermatológicas de disfunção nas unidades pilossebáceas, realizando uma avaliação crítica quanto a qualidade metodológica e permitindo, em resultância, maior evidência quanto aos principais achados expostos na literatura atual acerca das disfunções aludidas.

Diante do acervo ainda incipiente e limitado de estudos no tema na área de Nutrição Aplicada à Estética, estima-se que o presente trabalho contribuirá para o enriquecimento da literatura atual, especialmente para apreciação e esclarecimento quanto à confiabilidade das evidências clínicas de tratamento e prevenção na saúde e estética da pele por meio da suplementação de zinco. Do mesmo modo, este trabalho de revisão auxiliará os profissionais da área a atuarem de modo mais eficiente e seguro nas tomadas de decisão, à medida que se informa sobre os riscos e os benefícios das intervenções.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Sintetizar e avaliar criticamente estudos de revisão sistemática, com ou sem metanálise, que analisaram os efeitos da suplementação oral de zinco no tratamento e manejo de doenças crônicas inflamatórias de disfunção nas unidades pilosebáceas, a tratar, a acne vulgar, a acne inversa e a acne rosácea, através da aplicação de ferramentas robustas e qualificadas.

4.2. Objetivos Específicos

— Sintetizar e comparar os resultados coletados dos estudos e as especificidades do tratamento.

— Identificar e avaliar as diferentes doses de suplementação oral de zinco utilizadas nos estudos clínicos para o tratamento da acne vulgar, da acne inversa e da acne rosácea.

— Analisar o modo de uso para maior eficácia no tratamento (suplementação realizada de modo isolado ou concomitante a outros alimentos, vitaminas e minerais, ou outra modalidade de intervenção).

— Avaliar a qualidade metodológica dos artigos de revisão incluídos na overview.

— Avaliar o risco de viés dos artigos de revisão incluídos na overview.

— Avaliar o grau de evidência dos desfechos observados.

5. REFERÊNCIAS

1. Swaney MH, Kalan LR. Living in Your Skin: Microbes, Molecules, and Mechanisms. *Infect Immun*. 2021 Mar 17;89(4):e00695-20.
2. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12;20(8):1811.
3. Boelsma E, Hendriks HF, Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2001 May;73(5):853-64.
5. Albanesi C, Pastore S. Pathobiology of chronic inflammatory skin diseases: interplay between keratinocytes and immune cells as a target for anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab*. 2010 Mar;11(3):210-27.
5. Liakou AI, Theodorakis MJ, Melnik BC, Pappas A, Zouboulis CC. Nutritional clinical studies in dermatology. *J Drugs Dermatol*. 2013 Oct;12(10):1104-9.
6. Jansen T, Plewig G. Advances and perspectives in acne therapy. *Eur J Med Res*. 1997 Aug 28;2(8):321-34. PMID: 9262484.
7. Tcheron H, Herlin C, Bekara F, Fluieraru S, Teot L. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019 May-Jun;85(3):248-257.
8. Nikolakis G, Kokolakis G, Kaleta K, Wolk K, Hunger R, Sabat R, Zouboulis CC. Pathogenese der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa [Pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa]. *Hautarzt*. 2021 Aug;72(8):658-665.
9. Iesalnieks I, Dornseifer U. Acne inversa (Hidradenitis suppurativa). *Chirurg*. 2020 Apr;91(4):293-300.
10. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jul;22(4):457-465.
11. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018 Dec 3;7:F1000 Faculty Rev-1885. PMID: 30631431

12. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Häusermann P, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Nov;31(11):1775-1791.
13. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1501-1510.
14. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Rosacea. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021 Feb 2;82(2):1-8.
15. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin*. 2012 Jan;30(1):99-106, viii-ix. PMID: 22117871.
16. Habeshian KA, Cohen BA. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics*. 2020 May;145(Suppl 2):S225-S230. PMID: 32358215.
17. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016 Aug 13;21(8):1063.
18. Kowalska-Oleđzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. 2019 Jun 12;8(1):126-128.
19. Albanesi C, Pastore S. Pathobiology of chronic inflammatory skin diseases: interplay between keratinocytes and immune cells as a target for anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab*. 2010 Mar;11(3):210-27.
20. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
21. Roujeau JC. Clinical aspects of skin reactions to NSAIDs. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987;65:131-4.
22. Gebhardt M, Wollina U. Cutaneous side-effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Z Rheumatol*. 1995 Nov-Dec;54(6):405-12.

23. Gallelli L, Colosimo M, Pirritano D, Ferraro M, De Fazio S, Marigliano NM, et al. Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Drug Investig.* 2007;27(2):115-22.
24. Cervantes J, Eber AE, Perper M, Nascimento VM, Nouri K, Keri JE. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatol Ther.* 2018 Jan;31(1).
25. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. Zinc in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2022 Aug;33(5):2455-2458.
26. Göransson K, Lidén S, Odsell L. Oral zinc in acne vulgaris: a clinical and methodological study. *Acta Derm Venereol.* 1978;58(5):443–8.
27. Dreno B, Moyses D, Alirezai M, Amblard P, Aufret N, Beylot C, et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology.* 2001;203(2):135–40.
28. Ewing C, Gibbs A, Ashcroft C, David T. Failure of oral zinc supplementation in atopic eczema. *Eur J Clin Nutr.* 1991;45(10):507–10.
29. Kim J, Yoo S, Jeong M, Ko J, Ro Y. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(5):558–62.
30. Collipp PJ. Effect of oral zinc supplements on diaper rash in normal infants. *J Med Assoc Ga.* 1989 Sep;78(9):621-3.
31. Hessam S, Sand M, Meier NM, Gambichler T, Scholl L, Bechara FG. Combination of oral zinc gluconate and topical triclosan: An anti-inflammatory treatment modality for initial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci.* 2016 Nov;84(2):197-202.
32. Bamford JT, Gessert CE, Haller IV, Kruger K, Johnson BP. Randomized, double-blind trial of 220 mg zinc sulfate twice daily in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol.* 2012 Apr;51(4):459-62.
33. Little AC, Jones BC, DeBruine LM. Facial attractiveness: evolutionary based research. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011 Jun 12;366(1571):1638-59.

34. Park S, Matte-Martone C, Gonzalez DG, Lathrop EA, May DP, Pineda CM, et al. Skin-resident immune cells actively coordinate their distribution with epidermal cells during homeostasis. *Nat Cell Biol.* 2021 May;23(5):476-484.
35. Albanesi C, Pastore S. Pathobiology of chronic inflammatory skin diseases: interplay between keratinocytes and immune cells as a target for anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab.* 2010 Mar;11(3):210-27.
36. Abordagens em situações de urgências dermatológicas na Atenção Básica. Anatomia e fisiologia da pele. UNA-SUS. Disponível em: <<https://moodle.unasus.gov.br/vitrine29/mod/page/view.php?id=5061>>. Acesso em: 10 de agosto de 2022.
37. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology.* 2020 Jun;160(2):116-125.
38. Zimmerman A, Bai L, Ginty DD. The gentle touch receptors of mammalian skin. *Science.* 2014 Nov 21;346(6212):950-4.
39. Woodley DT. Distinct Fibroblasts in the Papillary and Reticular Dermis: Implications for Wound Healing. *Dermatol Clin.* 2017 Jan;35(1):95-100.
40. Otuki MF. Atividade Antiinflamatória Típica de Extratos e Triterpenos Isolados da *Protium Kleinii*. Tese de Doutorado em Farmacologia. Universidade Federal de Santa Catarina - Centro de Ciências Biológicas. Florianópolis-SC. 2004 Fev; 121f.
41. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol.* 2016 Feb;25(2):92-8.
42. Corrêa MP. Papel das Galectinas-1, -3 e -9 em doenças inflamatórias crônicas da pele. Tese de Doutorado em Biociências. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Ibilce - Unesp. São José do Rio Preto-SP. 2021Set; 99f.
43. Cildir G, Akıncılar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med.* 2013 Aug;19(8):487-500.

44. González-Mondragón EA, Ganoza-Granados LDC, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM, Duarte-Abdala MR, Camargo-Sánchez KA, et al. Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2022;79(2):83-90.
45. Al Mokadem SM, Ibrahim AM, El Sayed AM. Efficacy of Topical Timolol 0.5% in the Treatment of Acne and Rosacea: A Multicentric Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020 Mar;13(3):22-27
46. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet.* 2012 Jan 28;379(9813):361-72.
47. Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica (SBCD). Acne. SBCD Disponível em: <<https://www.sbcd.org.br/cirurgia-dermatologica/o-que-e-cirurgia-dermatologica/para-sua-pele/acne/>>. Acesso em: 12 agosto de 2022.
48. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jul;49(1 Suppl):S1-37.
49. Sociedade Brasileira de Dermatológica (SBD). Acne. SBD. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/doencas/acne/>>. Acesso em: 12 agosto de 2022.
50. Frew JW, Marzano AV, Wolk K, Join-Lambert O, Alavi A, Lowes MA, et al. A Systematic Review of Promising Therapeutic Targets in Hidradenitis Suppurativa: A Critical Evaluation of Mechanistic and Clinical Relevance. *J Invest Dermatol.* 2021 Feb;141(2):316-324.e2.
51. Nikolakis G, Kaleta KP, Vaiopoulos AG, Wolter K, Baroud S, Wojas-Pelc A, Zouboulis CC. Phenotypes and Pathophysiology of Syndromic Hidradenitis Suppurativa: Different Faces of the Same Disease? A Systematic Review. *Dermatology.* 2021;237(5):673-697.
52. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hidradenite supurativa. Ministério da Saúde, 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, 2020. 23p.

53. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):619-44.
54. Neto FAA, Machado MCS, Freitas AD. Excisão cirúrgica ampla de hidradenite supurativa/Extensa e de longa duração: um relato de caso. *Braz J Dev*. 2020;6(8), 62659–62670.
55. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jun;30(6):989-94.
56. Hendricks AJ, Hirt PA, Sekhon S, Vaughn AR, Lev-Tov HA, Hsiao JL, et al. Non-pharmacologic approaches for hidradenitis suppurativa - a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2021 Feb;32(1):11-18.
57. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 7;2015(10):CD010081.
58. Oliveira CMM, Almeida LMC, Bonamigo RR, Lima CWG, Bagatin E. Consensus on the therapeutic management of rosácea – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95(S1):53-69.
59. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017 Oct 4;9(1):e1361574.
60. Sociedade Brasileira de Dermatológica (SBD). Classificação dos fototipos de pele. SBD. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/cuidados/classificacao-dos-fototipos-de-pele/>>. Acesso em: 15 agosto de 2022.
61. Cardwell LA, Alinia H, Moradi Tuchayi S, Feldman SR. New developments in the treatment of rosacea - role of once-daily ivermectin cream. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016 Mar 18;9:71-7.
62. Cao C, Xiao Z, Wu Y, Ge C. Diet and Skin Aging-From the Perspective of Food Nutrition. *Nutrients*. 2020 Mar 24;12(3):870.

63. Gürtler A, Laurenz S. The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Feb;20(2):185-202.
64. Maarouf M, Platto JF, Shi VY. The role of nutrition in inflammatory pilosebaceous disorders: Implication of the skin-gut axis. *Australas J Dermatol.* 2019 May;60(2):e90-e98.
65. Ozuguz P, Dogruk Kacar S, Ekiz O, Takci Z, Balta I, Kalkan G. Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014 Jun;33(2):99-102.
66. Podgórska A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Gromkowska-Kępa KJ, Socha K. Acne Vulgaris and Intake of Selected Dietary Nutrients-A Summary of Information. *Healthcare (Basel).* 2021 Jun 3;9(6):668.
67. Al-Anbari HH, Sahib AS, Raghif AR. Effects of silymarin, N-acetylcysteine and selenium in the treatment of papulopustular acne. *Oxidants and Antioxidants in Medical Science 1.* 2012: 201-207.
68. Yang M, Moclair B, Hatcher V, Kaminetsky J, Mekas M, Chapas A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of a novel pantothenic Acid-based dietary supplement in subjects with mild to moderate facial acne. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014 Jun;4(1):93-101.
69. Veraldi, S.; Benardon, S.; Diani, M.; Barbareschi, M. Acneiform eruptions caused by vitamin B12: A report of five cases and review of the literature. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018, 17, 112–115.
70. Balta, I.; Ozuguz, P. Vitamin B12—Induced acneiform eruption. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2014, 33, 94–95.
71. Donnarumma M, Marasca C, Palma M, Vastarella M, Annunziata MC, Fabbrocini G. An oral supplementation based on myo-inositol, folic acid and liposomal magnesium may act synergistically with antibiotic therapy and can improve metabolic profile in patients affected by Hidradenitis suppurativa: our experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020 Dec;155(6):749-753.

72. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, Graveline N, Leloup AG, Ali D, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jul;29(7):1347-53
73. Park K. Role of micronutrients in skin health and function. *Biomol Ther (Seoul)*. 2015 May;23(3):207-17.
74. Boelsma E, van de Vijver LP, Goldbohm RA, Klöpping-Ketelaars IA, Hendriks HF, Roza L. Human skin condition and its associations with nutrient concentrations in serum and diet. *Am J Clin Nutr*. 2003 Feb;77(2):348-55.
75. Souyoul SA, Saussy KP, Lupo MP. Nutraceuticals: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Mar;8(1):5-16.
76. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract*. 2014;709152.
77. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. *Revista de Nutrição*. 2004;17(1), 79–87.
78. Alia E, Feng H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin Dermatol*. 2022 Mar-Apr;40(2):122-127.
79. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. (2002). Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *International Journal of Dermatology*, 41(9), 606–611.
80. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMA. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr*. 2006 Nov/Dec;19(6):741-760.
81. Fernandes CJB, Freire SH. Uma revisão sobre o zinco. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. 2011;15(1):207-222.
82. Pedraza DF, Sales MC. Zinc deficiency: diagnostic, Brazil estimates and prevention. *Nutrire*. 2015 Dec;40(3):397-408
83. Sena KCM, Pedros, LFC. Efeitos da suplementação com zinco sobre o crescimento, sistema imunológico e diabetes. *Rev Nutr*. 2005;18(2), 251–259.

84. Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X, Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2010 May;91(5):1478S-1483S.
85. Tran CD, Miller LV, Krebs NF, Lei S, Hambidge KM. Zinc absorption as a function of the dose of zinc sulfate in aqueous solution. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6):1570-3.
86. BRASIL. Conselho Federal de Nutricionistas. Resolução nº 656/2020, de 15 de junho de 2020. Dispõe sobre a prescrição dietética, pelo nutricionista, de suplementos alimentares e dá outras providências. Conselho Federal de Nutricionistas, 2020. Disponível em: <https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/resolucoes/Res_656_2020.html>
87. BRASIL. Conselho Federal de Nutricionistas. Resolução nº 731/2022, de 21 de agosto de 2022. Altera as Resoluções CFN nº 656, de 15 de junho de 2020, que dispõe sobre a prescrição dietética, pelo nutricionista, de suplementos alimentares, e nº 680, de 19 de janeiro de 2021, que regulamenta a prática da fitoterapia pelo nutricionista. Conselho Federal de Nutricionistas, 2022. Disponível em: <https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/resolucoes/Res_731_2022.html>
88. Ogawa Y, Kawamura T, Shimada S. Zinc and skin biology. *Arch Biochem Biophys.* 2016 Dec 1;611:113-119.
89. Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol.* 2006 Jul;45(7):857-61.
90. Tolino E, Skroza N, Mambrin A, Proietti I, Bernardini N, Balduzzi V, et al. An Open-label Study Comparing Oral Zinc to Lymecycline in the Treatment of Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021 May;14(5):56-58.
91. Clemmensen OJ, Siggaard-Andersen J, Worm AM, Stahl D, Frost F, Bloch I. Psoriatic arthritis treated with oral zinc sulphate. *Br J Dermatol.* 1980 Oct;103(4):411-5.
92. Hessam S, Sand M, Meier NM, Gambichler T, Scholl L, Bechara FG. Combination of oral zinc gluconate and topical triclosan: An anti-inflammatory treatment modality for initial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci.* 2016 Nov;84(2):197-202.
93. Katzman M, Logan AC. Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Med Hypotheses.* 2007;69(5):1080-4.

94. Barankin B, DeKoven J. Psychosocial effect of common skin diseases. *Can Fam Physician*. 2002 Apr;48:712-6.
95. Fried RG, Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatol Ther*. 2006 Jul-Aug;19(4):237-40.
96. Hanna S, Sharma J, Klotz J. Acne vulgaris: more than skin deep. *Dermatol Online J*. 2003 Aug;9(3):8. PMID: 12952755.
97. Awad SM, Morsy H, Sayed AA, Mohamed NA, Ezzat GM, Noaman MM. Oxidative stress and psychiatric morbidity in patients with facial acne. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Apr;17(2):203-208.
98. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan;31(1):163-168.
99. Baldwin HE, Harper J, Baradaran S, Patel V. Erythema of Rosacea Affects Health-Related Quality of Life: Results of a Survey Conducted in Collaboration with the National Rosacea Society. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Dec;9(4):725-734.
100. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. *Pol J Pharmacol*. 2003 Nov-Dec;55(6):1143-7.
101. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. Zinc and depression. An update. *Pharmacol Rep*. 2005 Nov-Dec;57(6):713-8.
102. Cope EC, Levenson CW. Role of zinc in the development and treatment of mood disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Nov;13(6):685-9.
103. Dhaliwal S, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Chambers CJ, Sivamani RK. Effects of Zinc Supplementation on Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Feb;21(1):21-39

6. ARTIGO (versão português)

Os efeitos da suplementação oral de zinco no tratamento da acne vulgar, acne inversa e acne rosácea: uma overview de revisões sistemáticas

Isabella Rosa da Mata^a, Kathleen Krüger Peres^a, Larissa Slongo Faccioli^b, Simone Morelo Dal Bosco^c

^aPrograma de Pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; ^bUniversidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil; ^cDocente do Programa de Pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

#CONTATO: Prof^a. Dr^a. Simone Morelo Dal Bosco (simonedb@ufcspa.edu.br); Universidade Federal de Ciências Saúde de Porto Alegre, R. Sarmiento Leite, 245 - Centro Histórico, Porto Alegre - RS 90050-170, Brasil.

RESUMO

O zinco é um micronutriente essencial para o bom funcionamento de diversos processos no corpo humano, demonstrando propriedades antioxidantes e imunomoduladoras que podem ser correlacionadas com sua eficácia em diversas condições cutâneas. Distúrbios crônicos inflamatórios pilosebáceos, com destaque à acne vulgar, acne inversa e acne rosácea, além de apresentarem considerável significância estética e potencial impacto na qualidade de vida dos indivíduos que as manifestam, exigem uma terapia que seja segura, de baixo custo e eficaz a longo prazo. Assim, a presente overview teve por objetivo avaliar criticamente a qualidade dos estudos de revisão que analisaram os efeitos do zinco oral no tratamento e manejo da acne vulgar, a acne inversa e a acne rosácea. Nas quatro bases de dados eletrônicas, PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, foram pesquisadas revisões sistemáticas e meta-análises que examinaram os efeitos da suplementação oral de zinco sobre tais distúrbios dermatológicos, em humanos, até setembro de 2022. Das 5125 revisões identificadas, 16 foram selecionadas. Ferramentas qualificadas e robustas foram utilizadas para avaliar o risco de viés (ROBIS), a qualidade metodológica (AMSTAR-2) e a qualidade da evidência dos desfechos observados (GRADE). Foi observado evidências de que há uma associação positiva para a administração de zinco oral e o manejo da acne inversa e da acne vulgar; todavia, esta última em menor grau de evidência. Até o momento, não há evidência suficientes para apoiar ou não a eficácia do zinco oral no tratamento da rosácea.

Palavra-Chaves: Acne; Hidrosadenite supurativa; Zinco; Suplementação oral; Doenças crônicas da pele; Revisão sistemática.

7. ARTIGO (versão inglês)

The effects of zinc supplementation on the treatment of acne vulgaris, acne inversa and acne rosacea: an overview of systematic reviews

Isabella Rosa da Mata¹, Kathleen Krüger Peres¹, Larissa Slongo Faccioli², Simone Morelo Dal Bosco³

¹ *Graduate Program in Nutrition, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

² *Federal University of Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil*

³ *Professor at the Graduate Program in Nutrition Sciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

#CONTAT: Simone Morelo Dal Bosco (simonedb@ufcspa.edu.br); Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Sarmiento Leite St., 245 – Historic Center, Porto Alegre - RS 90050-170, Brazil.

ABSTRACT

Background and objective: Zinc has antioxidant and immunomodulatory properties that maybe correlated with its efficacy in the treatment of chronic inflammatory pilosebaceous disorders, such as acne vulgaris, acne inversa and acne rosacea. Thus, there is an increased interest among studies to investigate the potential effectiveness of oral zinc supplementation as an adjunctive treatment. The present overview aimed to critically evaluate the quality of review studies that examined the effects of oral zinc in the treatment and management of acne vulgaris, acne inversa, and acne rosacea.

Methods: A search was performed in four databases (PubMed, Scopus, Web of Science and Cochrane Library) to analyze systematic reviews and meta-analyses that examined the effects of oral zinc supplementation on those dermatologic disorders in humans through September 2022. This overview was registered in the PROSPERO database (CRD42022345337). Adequate and robust tools were used to assess risk of bias (ROBIS), methodological quality (AMSTAR-2) and quality of evidence of observed outcomes (GRADE).

Results: Among the 5125 reviews identified, 16 were selected. Evidence was observed that there is a positive association for oral zinc administration and the management of acne inversa and acne vulgaris; however, the latter in a lower degree of evidence. To date, there is insufficient evidence to support or not the efficacy of oral zinc in the treatment of rosacea.

Conclusions: Potential benefits of oral zinc were observed. However, it is necessary to conduct new studies of high methodological quality to achieve a greater assessment as to the legitimate effectiveness of these interventions.

Keywords: Zinc, Oral supplementation, Acne, Hidradenitis suppurativa, Skin, Systematic review.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Doenças crônicas da pele são complexas e, devido à sua natureza multifatorial, maiores são os desafios para o seu diagnóstico clínico e para o devido processo de manejo e tratamento. Afecções crônicas inflamatórias da pele de disfunção nas unidades pilossebáceas, mormente a acne vulgar, a acne inversa e a acne rosácea, destacam-se pelo elevado impacto e prejuízo que importam na qualidade de vida dos pacientes acometidos, os quais vão desde a geração de elevados custos com os tratamentos, a impactos psicológicos e psicossociais provindos da considerável significância estética que tais disfunções desmoralizam.

Ante a importância clínica e social que repousa sobre essas disfunções de pele, numerosos estudos foram realizados no intento de maior compreensão e desenvolvimento de práticas terapêuticas. Dentre as linhas de tratamento, sobressaem-se as abordagens terapêuticas naturais, pois dispõem maior segurança aos seus usuários. O uso oral de zinco tornou-se uma alternativa terapêutica atraente, destacando-se por apresentar baixo custo, eficácia e ausência de efeitos colaterais sistêmicos. À vista disso, encontra-se na literatura uma pluralidade de estudos dedicados ao exame da funcionalidade terapêutica do zinco enquanto provedora de maior segurança e qualidade de vida aos pacientes.

Assim, o presente trabalho teve por objetivo avaliar criticamente a qualidade dos artigos de revisão que analisaram os efeitos do zinco oral no tratamento e manejo das doenças crônicas inflamatórias de disfunção nas unidades pilossebáceas, nomeadamente a acne vulgar, a acne inversa e a acne rosácea, através da aplicação de ferramentas robustas e qualificadas. Como resultados das análises qualitativas dos estudos incluídos, observou-se evidência, variável, em virtude às limitações metodológicas observadas, entre nível baixo a alto, quanto aos efeitos e benefícios do zinco oral no tratamento e manejo da acne vulgar, da acne inversa e da acne rosácea.

Almeja-se que as análises expostas no presente trabalho auxiliem os profissionais de saúde nos processos de tomada de decisão quanto a intervenções terapêuticas funcionais para as disfunções dermatológicas aqui aludidas. Espera-se, ademais, que tais análises corroborem com as evidências clínicas recentes acerca do uso oral de zinco para a saúde da pele. Deseja-se, por fim, que as avaliações e reflexões realizadas instiguem à realização de novos estudos de alta qualidade metodológica, permitindo e confirmando a mensuração legítima da eficácia da suplementação oral de zinco em variados tratamentos clínicos.

FORMATO DA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação foi desenvolvida com base na Normativa de instrução para trabalho final do Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, a qual pode ser consultada no site institucional (<<https://www.ufcspa.edu.br/documentos/ppg/nutricao/normativa-instrucao-trabalho-final.pdf>>).

O projeto de pesquisa do presente trabalho teve seu encaminhamento e registro junto à Comissão de Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (ComPesq), sob o número 227-2022, conforme estabelecido nas normatizações da Portaria nº 56/2022/PROPPG de 23 de fevereiro de 2022.

O produto desta dissertação compreende o artigo científico original, detalhado abaixo: ***The effects of zinc supplementation on the treatment of acne vulgaris, acne inversa and acne rosacea: an overview of systematic reviews***. Este artigo de revisão foi submetido ao periódico *European Journal of Nutrition* (ISSN: 1436-6207; fator de impacto: 4.865, Qualis A1), cujas normas para submissão podem ser consultadas em: <<https://www.springer.com/journal/394/submission-guidelines>>.