



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)

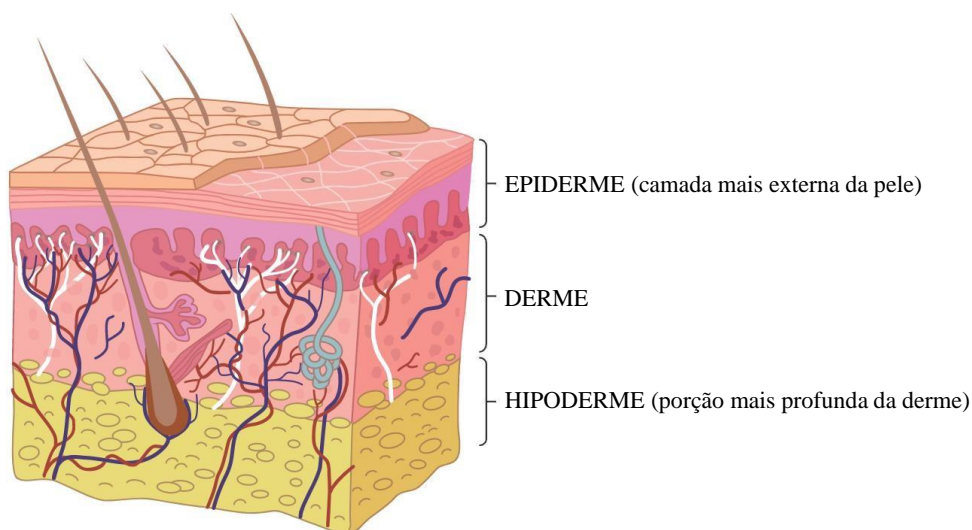


Figura 1. Anatomia da pele: camadas especializadas da pele. Fonte: Adaptada de UNA-SUS. ⁽³⁶⁾

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 glutathiona 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 pilossebácea, 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. Tchero 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; ^{}Bolsista da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES/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.

1. INTRODUÇÃO

O zinco desempenha grande importância para os processos de divisão e crescimento celular, influenciando o desenvolvimento e a diferenciação da pele e das membranas mucosas (Barrea et al. 2021; Aliev et al. 2019; MacDonald, 2000). Marcado pela presença de propriedades antioxidantes e imunomoduladoras, o zinco também se destaca por seus efeitos antibacteriano, anti-inflamatório e antiandrogênico, que auxiliam na promoção da cicatrização de feridas e no fortalecimento do sistema imunológico (Mutlu *et al.* 2022; Jarosz *et al.* 2017). Referidas características tornam-o uma opção terapêutica atraente no tratamento de distúrbios cutâneos crônicos inflamatórios pilosebáceos (Searle, Ali e Al-Niaimi, 2022; Maarouf, Platto e Shi, 2019; Cervantes et al. 2018), com destaque à acne vulgar, acne inversa e acne rosácea.

A acne vulgar, por longas datas, sedimenta-se como uma das doenças dermatológicas mais comuns, tocando a um alto número de pacientes. Conquanto de menor incidência, mostram-se igualmente onerosas ao portador a acne inversa e a acne rosácea, todas as quais alocam fardos de natureza estética e consequências psicológicas e sociais (Jansen e Plewig, 1997), sendo comumente associadas a quadros de depressão clínica, ansiedade, insegurança, entre outros sintomas, que impactam negativamente a qualidade de vida do indivíduo (Katzman e Logan, 2007; Magin *et al.* 2006; Rapp *et al.* 2004).

Diante das etiologias multifatoriais sobre as quais repousam referidos distúrbios, inarredável ao plano terapêutico a adoção de um tratamento que permite a sua manutenção segura e eficaz a longo prazo. Sobressaem-se, nesta conjuntura, as abordagens terapêuticas naturais, em particular a suplementação oral de zinco, que exsurge como uma importante alternativa para os pacientes, não apenas pelo seu baixo custo, mas, sobretudo, pela profícua eficácia e a ausência de efeitos colaterais sistêmicos que apresenta (Cervantes et al. 2018).

Calcando-se nas mencionadas qualidades, muitos são os estudos dedicados ao uso do zinco no manejo da acne (Searle, Ali e Al-Niaimi, 2022; Tolino *et al.* 2021; Chan *et al.* 2017; Bamford *et al.* 2012; Brocard *et al.* 2007; Sharquie, Najim e Al-Salman, 2006; Dreno *et al.* 2005). Não obstante, persistem escassas as fontes que avaliam a qualidade da evidência. Assim, a presente overview tem como objetivo sintetizar e avaliar criticamente a qualidade dos estudos de revisão que analisaram os efeitos do zinco oral no tratamento e manejo das doenças crônicas inflamatórias de disfunção nas unidades pilosebáceas, como a acne vulgar, a acne inversa e a acne rosácea, através da aplicação de ferramentas robustas e qualificadas, quais sejam a

ferramenta de medição para avaliar revisões sistemáticas (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*, AMSTAR-2), o risco de viés em revisões sistemáticas (*Risk Of Bias In Systematic Reviews*, ROBIS) e a classificação de recomendações avaliação, desenvolvimento e avaliação (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, GRADE). A partir das análises, almeja-se auxiliar profissionais de saúde nos processos de tomada de decisão em intervenções terapêuticas funcionais que fazem uso da suplementação oral de zinco, a fim de promover maior segurança e eficácia nos cuidados de saúde e, conseqüentemente, otimizar resultados, oportunizando maior qualidade de vida aos pacientes afetados.

2. METODOLOGIA

2.1. Protocolo e registro

Esta overview segue as diretrizes descritas pelo Cochrane Handbook (Pollock *et al.* 2022) e o protocolo foi relatado de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) (Page *et al.* 2021). O protocolo pré-determinado foi registrado no banco de dados do *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO), sob o número de registro CRD42022345337.

2.2. Estratégia de busca

Nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library foi realizada uma busca sistemática de revisões sistemáticas e metanálises publicados desde o início dos registros até setembro de 2022. Os descritores e termos MeSH combinados para estratégia de busca são apresentados: ((*acne* OR "*acne vulgaris*" OR "*suppurative hidradenitis*" OR "*hidradenitis, suppurative*" OR "*acne inversa*" OR "*inversa, acne*" OR "*acne rosacea*" OR *rosacea*) AND *zinc*). Não foi utilizado qualquer tipo de filtro ou restrição quanto ao idioma ou data de publicação nos estudos a serem selecionados. Referências de todas as publicações relevantes foram revisadas por pares, consultando e cruzando com pesquisas de bases de dados, para evitar a perda de potenciais estudos elegíveis.

2.3. Critérios de elegibilidade

A pesquisa incluiu apenas artigos de revisão sistemática, com ou sem metanálise, que trataram de ensaios clínicos em humanos. Os critérios de inclusão foram: (1) artigos que examinaram indivíduos com diagnóstico de acne vulgar e/ou acne inversa e/ou acne rosácea; (2) artigos que avaliaram os efeitos do uso oral de zinco no tratamento e manejo da acne vulgar e/ou acne inversa e/ou acne rosácea; (3) artigos que avaliaram a relação acerca de níveis séricos de zinco em pacientes doentes vs. indivíduos saudáveis; e (4) artigos que foram publicados com acesso na forma de artigos completos. Os critérios de exclusão seguidos foram: (1) estudos que apenas avaliaram os efeitos do zinco por uso tópico para tratamento das acnes; (2) uso de modelo animal ou *in vitro*; (3) estudos primários, capítulo de livro, overview.

2.4. Seleção dos estudos

O processo de seleção foi conduzido por dois revisores independentes (IRM e KKP), tendo um terceiro revisor (LSF) para resolver qualquer discordância quanto a avaliação dos primeiros. A seleção dos estudos foi realizada em um processo de duas etapas: a primeira fase consistiu na leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas através da estratégia de busca realizada nas bases de dados eletrônicas, passando para a segunda fase apenas os estudos classificados como potencialmente elegíveis; a segunda fase consistiu na leitura do texto completo, verificando-se se os estudos selecionados realmente cumpriam os critérios de inclusão determinados a priori. Os artigos de revisão que atenderam aos critérios de seleção foram incluídos na presente overview. As razões para exclusão na segunda fase são apresentadas no fluxograma, Figura 1.

2.5. Extração de dados

A extração de dados foi realizada de forma independente pelos autores envolvidos, sendo os dados registrados em uma planilha Microsoft Excel®, projetada para o propósito, e reuniões constantes realizadas para manter o padrão de análise. No formulário de extração de dados pré-definido foram coletadas as principais características dos artigos de revisão sistemática/metanálise, como: referência do artigo de revisão (nome dos autores, título do artigo, ano de publicação); presença de protocolo de registro; delineamento dos estudos

originais; número de artigos originais que avaliaram o efeito do zinco oral no tratamento das acnes; objetivos da revisão sistemática; doença de pele avaliada nos artigos originais (acne vulgar e/ou acne inversa e/ou acne rosácea); características da população dos estudos originais; intervenção (dose de zinco administrado, tempo de tratamento e controle utilizados para comparação); principais resultados dos artigos originais; critérios de avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos originais; conclusão e limitações do artigo de revisão.

2.6. Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas foi realizada pelos autores de modo independente, verificando-se a concórdia com as três fases da ferramenta ROBIS (Whiting *et al.* 2016). A fase 1, considerada opcional, envolve a avaliação da relevância da questão de revisão. Já a fase 2 realiza a identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo da revisão, através de questionamentos sintetizados em 4 domínios: o primeiro domínio analisa os critérios de elegibilidade dos estudos; o segundo analisa o processo de identificação e seleção; o terceiro analisa o processo de coleta de dados e avaliação dos estudos; enquanto o quarto, e último domínio, analisa o processo de síntese e resultados dos estudos. A fase 3 finaliza a avaliação do risco de viés geral, podendo o artigo de revisão sistemática ou metanálise ser classificado como de alto potencial de viés, baixo potencial de viés, ou incerto.

2.7. Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi realizada pelos autores de modo independente, verificando-se a conformidade com os domínios da ferramenta AMSTAR-2 (Shea *et al.* 2017). A ferramenta é um instrumento composto por uma lista de verificação de 16 itens, a qual avalia a inclusão dos componentes da estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho) nas questões de pesquisa e critérios de inclusão para a revisão, o cumprimento do protocolo definido a priori, a justificativa para escolha do desenho dos estudos, o uso de estratégia de busca abrangente, a seleção dos estudos e extração de dados em duplicata, a apresentação da referência e justificava aos estudos excluídos, a apresentação das características dos estudos incluídos, a escolha da técnica para

avaliação do risco de viés individual dos estudos originais, o relato sobre fonte de financiamento dos estudos incluídos, os métodos de avaliação dos resultados estatísticos e do impacto do risco de viés nos resultados da metanálise, a consideração da avaliação do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados, a apresentação quanto heterogeneidade, a investigação de viés de publicação e potencial impacto nos resultados, e, por fim, o relato quanto potencial conflito de interesses dos autores da revisão. Os domínios 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15 são considerados críticos pela ferramenta. A obtenção da confiança geral da revisão sistemática avaliada é classificada em quatro categorias: criticamente baixa; baixa; moderada e alta.

2.8. Avaliação da qualidade da evidência

Para graduação quanto à qualidade das evidências dos desfechos analisados, a ferramenta GRADE foi aplicada pelos autores de modo independente. De acordo com os critérios de avaliação correspondentes, a qualidade da evidência foi posteriormente classificada em quatro níveis: qualidade GRADE alta, moderada, baixa e muito baixa (Guyatt *et al.* 2008).

3. RESULTADOS

3.1. Resultados da pesquisa e Seleção de literatura

Foram identificados 5125 registros de acordo com a estratégia de busca realizada nas bases de dados eletrônicos. Após a remoção de duplicatas, triplicatas e quadruplicatas, 4674 registros passaram para triagem de títulos e resumos. Desses, 41 estudos completos foram lidos na íntegra. Após a exclusão de 25 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão, 16 revisões sistemáticas foram incluídas na presente overview (Hendricks *et al.* 2021; Podgórska *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; Dhaliwal *et al.* 2020; Sivanand *et al.* 2020; Yee *et al.* 2020; van Zuuren *et al.* 2019; Zouboulis *et al.* 2019; Cervantes *et al.* 2018; McGregor *et al.* 2018; Robert *et al.* 2017; Canavan *et al.* 2016; Fisk *et al.* 2015; van Zuuren *et al.* 2015; Rambhatla *et al.* 2012; e van Zuuren *et al.* 2011). Um fluxograma detalhando o processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos é apresentado na Figura 1.

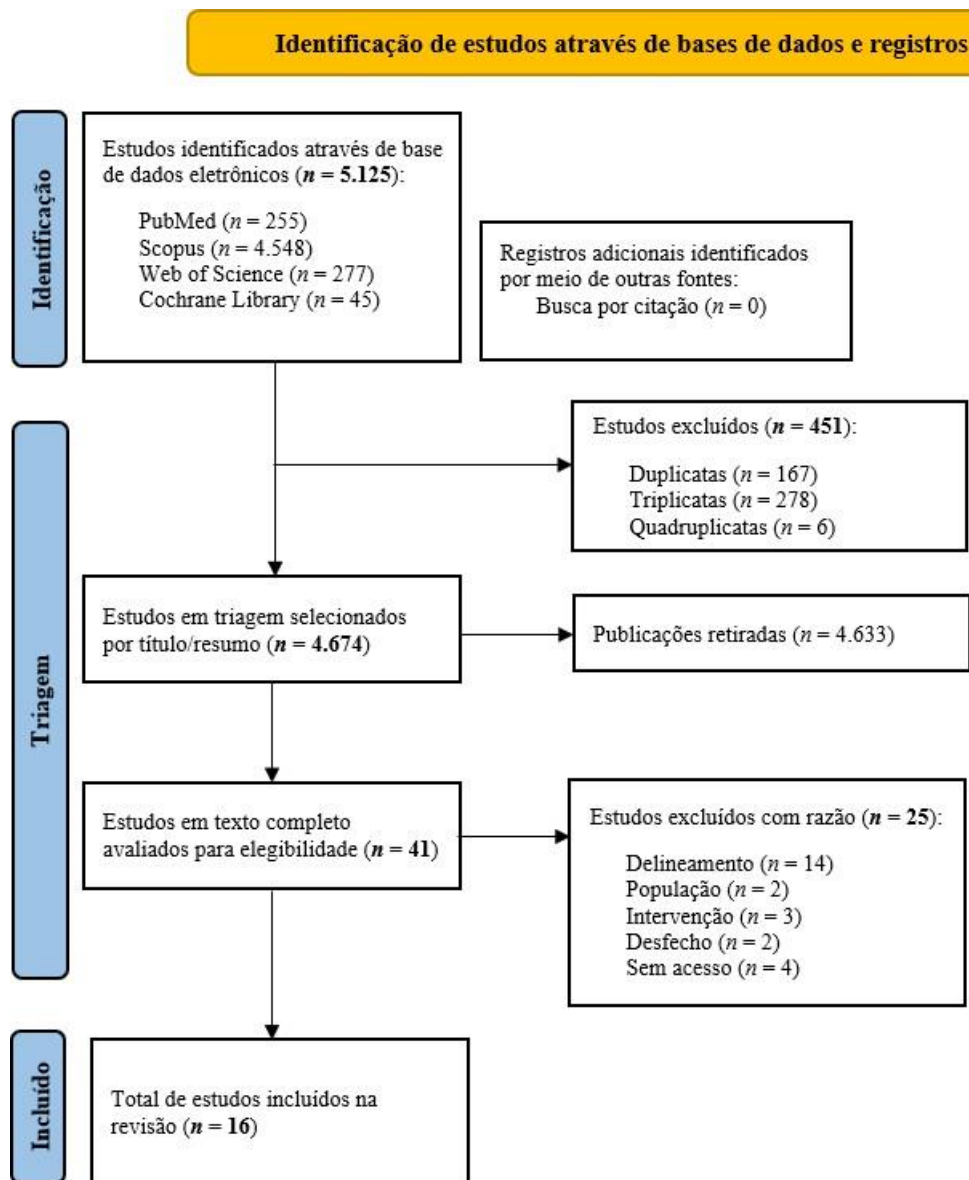


Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA sobre o processo de seleção dos estudos.

3.2. Características dos estudos

As principais características dos estudos de revisão sistemática incluídos nesta overview estão descritas na Tabela 1. As dezesseis revisões inseridas foram publicadas entre 2011 e 2021. Como delineamento dos artigos originais analisados nas revisões, nove estudos observaram ensaios clínicos randomizados (Podgórska *et al.* 2021; Yee *et al.* 2020; Cervantes *et al.* 2018; Canavan *et al.* 2016; van Zuuren *et al.* 2019; McGregor *et al.* 2018; van Zuuren *et al.* 2015; van Zuuren *et al.* 2011; e Dhaliwal *et al.* 2020), dez abordaram estudos de coorte (Hendricks *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; Sivanand *et al.* 2020; Zouboulis *et al.* 2019; Robert *et al.* 2017;

Rambhatla *et al.* 2012; Podgórska *et al.* 2021; Yee *et al.* 2020; Fisk *et al.* 2015; e Dhaliwal *et al.* 2020), um de caso-controle (Choi *et al.* 2020), e um apresentou relato de caso (Cervantes *et al.* 2018), totalizando 48 estudos de ensaio clínico randomizado (ECR), 25 estudos de coorte, 1 estudo de caso-controle e 1 relato de caso tratados nesta overview. Como número total de participantes envolvidos nos estudos originais, 2963 indivíduos, com idades entre 13 e 71 anos, compuseram as amostras. Os países de execução das revisões sistemáticas foram Estados Unidos (Hendricks *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; Rambhatla *et al.* 2012; Yee *et al.* 2020; Cervantes *et al.* 2018; Canavan *et al.* 2016; McGregor *et al.* 2018; Fisk *et al.* 2015; e Dhaliwal *et al.* 2020), Canadá (Sivanand *et al.* 2020), Alemanha (Zouboulis *et al.* 2019), França (Robert *et al.* 2017), Polônia (Podgórska *et al.* 2021) e Holanda (van Zuuren *et al.* 2019; van Zuuren *et al.* 2015; e van Zuuren *et al.* 2011). Em relação ao diagnóstico de doença de pele, seis estudos trataram sobre acne inversa (Hendricks *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; Sivanand *et al.* 2020; Zouboulis *et al.* 2019; Robert *et al.* 2017; e Rambhatla *et al.* 2012), quatro sobre acne vulgar (Podgórska *et al.* 2021; Yee *et al.* 2020; Cervantes *et al.* 2018; e Canavan *et al.* 2016), cinco sobre rosácea (van Zuuren *et al.* 2019; McGregor *et al.* 2018; Fisk *et al.* 2015; van Zuuren *et al.* 2015; e van Zuuren *et al.* 2011), e uma revisão abordou os três tipos de diagnóstico (Dhaliwal *et al.* 2020). As formas de suplemento de zinco oral utilizadas nas intervenções para tratamento das doenças foram: gluconato de zinco (Hendricks *et al.* 2021; Podgórska *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; Dhaliwal *et al.* 2020; Sivanand *et al.* 2020; Yee *et al.* 2020; Zouboulis *et al.* 2019; Cervantes *et al.* 2018; Robert *et al.* 2017; e Rambhatla *et al.* 2012), sulfato de zinco (Dhaliwal *et al.* 2020; Yee *et al.* 2020; van Zuuren *et al.* 2019; Cervantes *et al.* 2018; McGregor *et al.* 2018; Canavan *et al.* 2016; van Zuuren *et al.* 2015; e van Zuuren *et al.* 2011), óxido de zinco (Podgórska *et al.* 2021; e Cervantes *et al.* 2018) e zinco (Fisk *et al.* 2015), com doses de ingestão variando de 5 a 600 mg por dia. Ainda, três revisões apresentaram os achados de comparação entre os níveis séricos de pacientes com diagnóstico de acne vs. indivíduos saudáveis (Podgórska *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; e Yee *et al.* 2020). No que tange ao relato sobre o instrumento metodológico utilizado para avaliação da qualidade metodológica, do risco de viés e da qualidade das evidências dos artigos originais, onze revisões realizaram tais análises (Hendricks *et al.* 2021; Dhaliwal *et al.* 2020; Sivanand *et al.* 2020; van Zuuren *et al.* 2019; Zouboulis *et al.* 2019; McGregor *et al.* 2018; Robert *et al.* 2017; Fisk *et al.* 2015; van Zuuren *et al.* 2015; Rambhatla *et al.* 2012; van Zuuren *et al.* 2011), e cinco não apresentaram (Podgórska *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; Yee *et al.* 2020; Cervantes *et al.* 2018; e Canavan *et al.* 2016).

Tabela 1. Características dos estudos de revisão incluídos sobre zinco oral e acne inversa, acne vulgar e acne rosácea.

| Referência | Nº artigos primários sobre acne e zinco | Delineamento dos estudos primários | Objetivo da revisão | População | Intervenção (dose e período) | Controle | Principais achados |
|--|--|--|--|---|---|---|--|
| Acne inversa (Hidradenite supurativa) | | | | | | | |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) | Dos 23 artigos incluídos na revisão, 2 artigos abordaram os efeitos do zinco oral no tratamento da acne inversa. | (i e ii) Estudos de coorte piloto (n=2). | Avaliar as modalidades não farmacológicas utilizadas no tratamento da acne inversa. | (i) 22 pacientes franceses, 7 homens e 15 mulheres (18-71 anos), com HS estágio Hurley I e II (leve a moderada). (ii) 66 pacientes alemães, 18 homens e 48 mulheres (28-50 anos), estágio Hurley I e II. | (i) consumo de gluconato de zinco oral 90mg/dia (6 cápsulas de 15mg de zinco, Rubozinc®). Dose diminuída em 15mg a cada 2 meses, se remissão parcial ou completa. Período total de intervenção não informado. (ii) consumo de gluconato de zinco oral 90 mg/dia (15 mg Zink®) + Triclosan tópico a 2% (formulado em Sebexol® basic), 2x/dia, por 12 semanas. | (i e ii) sem controle. | (i) 14 dos 22 pacientes alcançaram RP e 8 experimentaram RC das lesões de HS. Quatro pacientes apresentaram queixa de distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, distensão abdominal). (ii) foi observado melhora significativa em mHSS (p<0,0001) e DLQI (P=0,0386), e diminuição no número de nódulos inflamatórios, novos surtos e eritema. Doze participantes apresentaram queixa de distúrbios gastrointestinais (náuseas, dor abdominal). Apenas 54 pacientes concluíram o estudo. |
| Choi <i>et al.</i> (2020) | Dos 25 artigos incluídos na revisão, 3 artigos abordaram os efeitos do zinco oral no tratamento da acne inversa. | (i) Estudo de caso-controle (n=1). (ii e iii) Estudos de coorte piloto (n=2). | Investigar a influência da perda de peso e da ingestão alimentar na gravidade e no manejo da acne inversa. | (i) 244 pacientes espanhóis, 121 homens e 123 mulheres (18-65 anos), estágio Hurley II ou III (grau moderado ou grave). (ii) 66 pacientes alemães, 18 homens e 48 mulheres (28-50 anos), estágio Hurley I e II. (iii) 22 pacientes franceses, 7 homens e 15 mulheres (18-71 anos), estágio Hurley I e II. | (i) 122 pacientes avaliaram o grau de deficiência de zinco (comparação dos níveis séricos com o grupo controle) a partir de exames de sangue solicitados na prática clínica de rotina. (ii) consumo de gluconato de zinco oral 90 mg/dia (15mg Zink®) +Triclosan tópico a 2% (formulado em Sebexol® basic), 2x/dia, por 12 semanas. (iii) ingestão de 6 cápsulas de gluconato de zinco oral, 90 mg/dia. Período total de intervenção não informado. | (i) 122 indivíduos saudáveis. (ii e iii) sem controle. | (i) foi observado prevalência de baixos níveis séricos de zinco ($\leq 83,3 \mu\text{g/dl}$) pacientes com acne inversa, em comparação com controles saudáveis (OR 6,7 (2,6–17,4), P<0,001). Níveis séricos mais baixos de zinco também foram associados a estágios mais graves da doença (Hurley III) (OR 4,4 (1,9–9,9), P < 0,001). (ii) valores de mHSS e DLQI melhoraram significativamente (P< 0,0001 e P = 0,0386), e o número de nódulos inflamatórios diminuiu (de 7,3 para 5, p<0,001) após 3 meses de tratamento. Contagem de fístulas e o escore da escala visual analógica não mostraram diferença significativa. Doze participantes apresentaram |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|--|-----------------------------|--|---|---|---------------|---|
| | | | | | | | efeitos adversos e 54 concluíram o estudo. (iii) foi observado melhora significativa no mHSS e DLQI, bem como resposta clínica em todos os pacientes (com 36% RC e 64% RP); 4 pacientes relataram sintomas gastrointestinais. |
| Sivanand <i>et al.</i> (2020) | Dos 9 artigos incluídos na revisão, 1 artigo abordou os efeitos do zinco oral no tratamento da acne inversa. | Estudo coorte piloto (n=1). | Avaliar os impactos da perda de peso, das intervenções dietéticas e suplementos nutricionais, no tratamento da acne inversa. | Vinte e dois pacientes franceses, 7 homens e 15 mulheres (18-71 anos), estágio Hurley I e II. | Cápsulas de gluconato de zinco oral (Rubozinc®), 90mg/dia, inicialmente; se remissão parcial ou completa, a dose foi diminuída em 15 mg a cada 2 meses. Período total de intervenção não informado. | Sem controle. | Foi observado resposta clínica em todos os participantes do estudo. Em 36% dos sujeitos houve RC; quando o tratamento foi reduzido, ocorreram recidivas com doses diárias de 30-60mg e a recorrência desapareceu com o aumento da dose. Ainda, em 64% dos pacientes RP foi observada. Em relação aos efeitos adversos, 18% dos pacientes apresentaram queixa de sintomas digestivos. |
| Zouboulis <i>et al.</i> (2019) | Dos 171 artigos incluídos na revisão, 1 artigo abordou os efeitos do zinco oral no tratamento da acne inversa. | Estudo coorte piloto (n=1). | Desenvolver recomendações de consenso internacional para o tratamento e manejo de pacientes com HS, bem como fornecer sugestões práticas sobre ferramentas e tratamentos que devem ser usados. | Sessenta e seis pacientes alemães, 18 homens e 48 mulheres (28-50 anos), estágio Hurley I e II. | Cápsulas de gluconato de zinco oral 90 mg/dia (15mg Zink®) +Triclosan tópico a 2% (formulado em Sebexol® basic), 2x/dia, por 12 semanas. | Sem controle. | Foi observado uma melhora significativa no mHSS, no número de nódulos inflamatórios, na frequência de novos furúnculos/surtos e eritema e na pontuação DLQI, após 3 meses de terapia; a contagem de fístulas e o escore da escala visual analógica não mostraram diferença significativa. Ainda, 22,2% dos participantes relataram efeitos adversos, sendo a maioria dor abdominal e náusea. Apenas 54 pacientes concluíram o estudo. |
| Robert <i>et al.</i> (2017) | Dos 64 artigos incluídos na revisão, 1 artigo abordou os efeitos do zinco oral no | Estudo coorte piloto (n=1). | Realizar uma análise sintetizada dos procedimentos não cirúrgicos atualmente disponíveis para o | Vinte e dois pacientes franceses, 7 homens e 15 mulheres (18-71 anos), estágio Hurley I e II. | Gluconato de zinco oral 90 mg/dia (6 cápsulas de 15 mg de zinco, Rubozinc®), com dose diminuída em 15mg a cada 2 meses, se RP ou RC. | Sem controle. | Dos 22 pacientes, 64% alcançaram RP e 36% experimentaram RC das lesões de HS. Em relação aos efeitos adversos, 18% dos pacientes apresentaram queixa de sintomas digestivos. |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|---|-----------------------------|---|---|---|---------------|---|
| | tratamento da acne inversa. | | tratamento da acne inversa. | | Período total de intervenção não informado. | | |
| Rambhatla <i>et al.</i> (2012) | Dos 72 artigos incluídos na revisão, 1 artigo abordou os efeitos do zinco oral no tratamento da acne inversa. | Estudo coorte piloto (n=1). | Avaliar a eficácia de várias modalidades de tratamento para acne inversa e estabelecer recomendações sobre seu manejo adequado. | Vinte e dois pacientes franceses, 7 homens e 15 mulheres (18-71 anos), estágio Hurley I e II. | Cápsulas de gluconato de zinco oral, 90 mg/dia (6 cápsulas contendo 15 mg de zinco, Rubozinc®). Período total de intervenção não informado. | Sem controle. | Foi observado resposta clínica em todos os 22 participantes, com 8 RC e 14 PR; 4 pacientes relataram efeitos adversos, tendo destaque sintomas gastrointestinais. |

Acne Vulgar

| | | | | | | | |
|--------------------------------|---|--|---|--|--|---|---|
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) | Dos 15 artigos incluídos na revisão, 3 artigos abordaram os efeitos do zinco oral no tratamento da acne vulgar. | (i) ECR (n=1). (ii) Estudo multicêntrico prospectivo (n=1). (iii) Estudo coorte observacional (n=1). | Apresentar o efeito da ingestão de nutrientes básicos na exacerbação ou alívio das lesões ocasionadas pela acne vulgar. | (i) 164 pacientes filipinos, 84 homens e 80 mulheres (13-25 anos), com diagnóstico de acne leve a moderada. (ii) 235 pacientes com diagnóstico de acne vulgar inflamatória. (iii) 150 pacientes turcos, 45 homens e 105 mulheres (19-40 anos), com diagnóstico de acne leve a muito grave. | (i) 82 pacientes consumiram cápsulas contendo: lactoferrina (100 mg), vitamina E (11 UI, como α -tocoferol) e zinco (5 mg, como gluconato de zinco) (LEZ) (Lactezin®), 2x/dia, por 12 semanas. (ii) consumo (adição) de 1 a 4 comprimidos, por dia, de NicAzel (nicotinamida, ácido azelaico, zinco, piridoxina, cobre, ácido fólico) ao atual regime de tratamento da acne, por 8 semanas. (iii) os pacientes foram avaliados de acordo com o GAGS e agrupados em: grupo 1 (n= 33), pacientes com doença leve a moderada e grupo 2 (n= 61), pacientes com acne grave a muito grave; amostras de sangue venoso após 12-14h de fixação foram coletadas para avaliação das concentrações plasmáticas de vitamina A e E e dos níveis séricos de zinco. | (i) 82 indivíduos recebendo cápsulas de placebo contendo amido, 2x/dia. (ii) sem controle. (iii) 56 indivíduos saudáveis, sem tratamento. | (i) o grupo tratamento com LEZ mostrou uma redução significativa do número total de lesões em apenas 2 semanas (14,5%, P = 0,0120), redução máxima de comedões e alterações inflamatórias na semana 10 (44%, P <0,0001), e redução nos níveis de sebo na semana 12 (6,2%, P = 0,0310), em comparação ao grupo placebo. (ii) foi observado melhora significativa na gravidade da acne e aparência geral quando NicAzel foi adicionado ao seu regime de tratamento existente. Ao final da semana 8, 88% dos pacientes experimentaram uma redução visível nas lesões inflamatórias e 81% dos pacientes classificaram sua aparência como muito ou moderadamente melhor em comparação com a linha de base. (iii) pacientes com diagnóstico de acne vulgar (grupos 1 e 2) apresentaram concentrações séricas de zinco significativamente mais baixas (62,15 \pm 18,1 μ mol/L) em comparação com o grupo controle (81,57 \pm 20,4 μ mol/L), sendo ainda observado uma correlação negativa entre gravidade da acne e zinco (nível sérico de zinco foi |
|--------------------------------|---|--|---|--|--|---|---|

| | | | | | | | |
|--------------------------------|--|---|---|---|--|---|---|
| Yee <i>et al.</i> (2020) | Dos 25 artigos incluídos na revisão, (i) 7 abordaram os efeitos das formulações orais de zinco no tratamento e (ii) 12 forneceram dados sobre os níveis séricos médios de zinco dos pacientes com acne vulgar. | ECR (n=8) e estudo coorte observacional (n=11). | Avaliar a eficácia clínica da terapia das preparações de zinco no tratamento da acne vulgar, determinar os riscos associados à terapia com zinco para acne e determinar se os níveis médios de zinco sérico são mais baixos em pacientes com diagnóstico de acne. | (i) o número mínimo de participantes foi de 22 e máximo 332 nos estudos. Total de 654 participantes. (ii) o número mínimo de participantes foi de 50 e máximo 200 nos estudos. Total de 1.353 participantes. | (i) suplementação oral de zinco: sulfato de zinco (avaliado em 5 artigos) ou gluconato de zinco (n=2 artigos), doses variando de 137 a 300 mg, e consumo 2 a 3 vezes ao dia. Período mínimo 3 e máximo 12 semanas de intervenção. (ii) métodos utilizados para determinação dos níveis séricos médios de zinco: espectroscopia de absorção atômica (n=9 artigos), método colorimétrico (n=2), e ditizona espectrofotométrica (n=1). | (i) dos 654 participantes, 328 sujeitos controles receberam: ou placebo (avaliado em 6 artigos), ou minociclina 100mg/dia (n=1 artigo). (ii) de 1.353 participantes, 608 sujeitos saudáveis foram utilizados como controle (n=12 artigos). | significativamente mais baixo no grupo 2 do que no grupo 1). (i) quando combinado os 7 estudos sobre a eficácia dos tratamentos através de suplementação oral de zinco, foi possível observar que SMD do número de pápulas foram significativas após o tratamento em 0,834 (95% IC 0,101-1,567, P = 0,026). A taxa de melhora clínica teve OR combinada de 3,489 (95% IC 1,048-11,617, P = 0,042) em intervenções inferiores há 12 semanas, favorecendo o zinco oral sobre os comparadores. Na análise do número de pústulas, após o tratamento, foi observado um SMD de 0,252 (95% IC -0,219-0,722, P = 0,294) no grupo “zinco oral” vs. comparadores “placebo”, não apresentando diferença significativa. (ii) quando combinado os 12 estudos, foi observado um nível médio sérico basal de zinco de $96,308 \pm 4,053 \mu\text{g/dL}$ no grupo “acne” e $102,442 \pm 3,744 \mu\text{g/dL}$ no grupo “controle”, sendo a diferença média correspondente de $-12,292 \mu\text{g/dL}$ (95% IC -24,098 a -0,486, P = 0,041) no nível sérico de zinco para acne vs. os controles. |
| Cervantes <i>et al.</i> (2018) | Dos 32 artigos incluídos na revisão, 18 artigos abordaram os efeitos das formulações orais de zinco no tratamento | ECR (n=17) e relato de caso (n=1). | Examinar o papel do zinco no tratamento da acne vulgar, bem como avaliar a eficácia e os perfis de efeitos colaterais das várias formulações de zinco usadas no tratamento. | O número mínimo de participantes foi de 30 e máximo 332 nos estudos primários. Total de 1.414 participantes. | (i) tratamento contendo zinco como agente único (avaliado em 11 artigos): sulfato de zinco, gluconato de zinco, sulfato de zinco monohidratado, doses variando de 60 a 600 mg, e consumo de 1 a 3x/dia. (ii) tratamento contendo zinco com outros componentes | Uso de placebo (avaliado em 10 artigos) e sem controle (n=8 artigos). | (i) estudos que analisaram o zinco como “agente único”, foi observado em 8/11 artigos que o zinco era um tratamento eficaz para acne vulgar, sendo que em 5 artigos houve uma melhora estatisticamente significativa em comparação com os controles; 9/11 estudos relataram algum tipo de efeito adverso secundário ao tratamento com zinco. |

| | | | | | | | |
|------------------------------|--|-----------------------------------|---|---|--|--|---|
| | da acne vulgar. | | | | (avaliado em 2 artigos): NicAzal® (óxido de Zn 10 mg), consumo de 1x/dia; e APC complex™ (complexo de zinco ligado a metonina), 3x/dia. (iii) zinco comparado com outras modalidades de tratamento (avaliado em 5 artigos): zinco/complexo sulfato de zinco/gluconato de zinco vs. cloridrato de tetraciclina/oxitetraciclina/vit. A/minociclina/palmitato de vit.A, doses de zinco variando de 45 a 200 mg, e consumo de 1 a 3x/dia. O período de intervenção dos estudos incluídos na revisão variou de 6 semanas a 12 meses. | | (ii) em tratamentos combinados com zinco, o consumo de NicAzal® demonstrou uma melhora significativa em todos os desfechos do estudo em comparação com a sua linha de base; já o consumo de APC complex™, houve melhora significativa na contagem global de acne, contagens inflamatórias, contagem de comedões fechados e na avaliação geral da gravidade da acne. (iii) em estudos que analisaram o zinco em comparação com outros tratamentos, foi observado que o composto oral de zinco obteve melhores desfechos quando comparado com a intervenção de tetraciclina oral e vitamina A; quando comparado com oxitetraciclina oral, não houve diferença significativa após o tratamento com zinco. Quando comparado a minociclina oral, embora ambos tenham melhorado significativamente a acne, a minociclina provou ser significativamente melhor que o zinco. |
| Canavan <i>et al.</i> (2016) | Dos 57 artigos incluídos na revisão, 1 artigo abordou os efeitos do zinco oral no tratamento da acne vulgar. | Ensaio Clínico Randomizado (n=1). | Investigar tratamentos não antimicrobianos para pacientes com acne vulgar, destacando o uso adequado desses tratamentos como alternativas aos longos cursos de antibióticos sistêmicos. | Cinquenta e dois pacientes estadunidenses, 24 homens e 28 mulheres (14-25 anos), com acne facial leve a moderada. | Vinte e oito participantes consumiram cápsulas de sulfato de zinco (Orazinc) 220 mg, 3x/ dia com alimentos, por 12 semanas. | Vinte e quatro indivíduos consumiram cápsulas de placebo (cápsula rosa semelhante contendo lactose, amido de milho e estearato de magnésio), 3x/dia. | Quarenta pacientes (18 grupo zinco, 22 grupo placebo) completaram o estudo. O tratamento com sulfato de zinco oral apresentou uma diminuição de 37% na contagem de pústulas no grupo de zinco vs. nenhuma alteração no grupo placebo, após as 12 semanas de intervenção; para todas as demais medidas de análises não houve diferença significativa entre os grupos. Efeitos colaterais gastrointestinais foram observados no grupo de zinco, no qual 11 participantes apresentaram queixa de náuseas, vômitos ou diarreia |

e 6 abandonaram o estudo por não tolerarem os sintomas; em relação ao grupo placebo, 6 pacientes se retiraram do estudo devido ao agravamento da acne.

Acne Rosácea

| | | | | | | | |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|--|--|---|--|--|
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) | Dos 152 artigos incluídos na revisão, 2 artigos abordaram os efeitos do zinco oral no tratamento da rosácea. | Ensaio Clínico Randomizado (n=2). | Examinar as diferentes opções de manejo e determinar as estratégias mais eficazes no tratamento da rosácea, baseadas em evidências com a nova abordagem do fenótipo. | (i) 53 indivíduos estadunidenses, 14 homens e 39 mulheres (idade média 47,3 anos), com rosácea papulopustular (subtipo 2). (ii) 25 indivíduos iraquianos, 9 homens e 16 mulheres (idade média de 48,2 anos), com diferentes graus de rosácea. | (i) 27 participantes consumiram cápsulas de sulfato de zinco 220 mg, 2x/dia, por 3 meses. (ii) 25 participantes consumiram cápsulas de sulfato de zinco 100 mg, 3x/dia, durante 3 meses (3 meses de intervenção + 3 meses de placebo). | (i) 26 indivíduos consumiram cápsulas de placebo, 2x/dia. (ii) os mesmos 25 participantes consumiram placebo, 3x/dia, por 3 meses (depois de cross-over). | (i) não houve diferenças estatisticamente significativas para qualquer resultado entre os grupos zinco vs. controle. (ii) o sulfato de zinco demonstrou eficácia para a rosácea, a pontuação da avaliação global do médico no grupo de sulfato de zinco diminuiu de 8 (DP 2,0) na linha de base para 1,6 (sem SD fornecida), vs. grupo placebo aumentou de 7 (DP 1,3) na linha de base para 7,6 (sem SD fornecida). Em ambos os grupos houve melhora nos escores de gravidade da rosácea durante o período de estudo. Todavia, não houve diferenças na magnitude da melhora (diferença de 0,57 ponto nos escores médios de gravidade da rosácea, P=0,284). No acompanhamento, 30% do grupo de zinco vs. 28% do grupo placebo relataram melhora da rosácea, sugerindo não haver diferença significativa nas taxas autorrelatadas de melhora da rosácea entre os dois grupos (95% IC -33,6, 28,8, P = 1,00). Para efeitos adversos, 63% no grupo zinco vs. 56% no grupo placebo relataram algum tipo de sintoma. |
| McGregor <i>et al.</i> (2018) | Dos 36 artigos incluídos na revisão, 1 artigo abordou os efeitos do zinco oral no tratamento da acne rosácea. | Ensaio Clínico Randomizado (n=1). | Revisar e fornecer recomendações baseadas em evidências sobre o manejo adequado para o tratamento do subtipo papulopustular de rosácea. | Cinquenta e três indivíduos estadunidenses, 14 homens e 39 mulheres (idade média 47,3 anos), com rosácea papulopustular. | Vinte e sete participantes consumiram cápsulas de sulfato de zinco 220 mg, 2x/dia, por 3 meses. | Vinte e seis indivíduos consumiram cápsulas de placebo, 2x/dia. | Após as 8 semanas de uso do Nic/Zn, foi observada redução significativa nas lesões inflamatórias nos pacientes do subgrupo rosácea; 75% relataram que |
| Fisk <i>et al.</i> (2015) | Dos 13 artigos incluídos na revisão, 1 artigo abordou | Estudo de coorte prospectivo | Avaliar o uso de agentes botânicos (extrato vegetal, formulação | Cento e noventa e oito pacientes com diagnóstico de acne vulgar e/ou rosácea (49 indivíduos | Quarenta e nove participantes utilizaram o fitoquímico Nicomide® (Nic/Zn), comprimido oral de | Sem controle. | Após as 8 semanas de uso do Nic/Zn, foi observada redução significativa nas lesões inflamatórias nos pacientes do subgrupo rosácea; 75% relataram que |

| | | | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|--|--|---|---|--|
| | os efeitos do zinco oral no tratamento da acne rosácea. | multicêntrico (n=1). | fitoterápica, fitoquímicos e derivados vitamínicos) para o tratamento da rosácea. | com diagnóstico de acne rosácea). | composição: nicotinamida 750 mg, zinco 25 mg, cobre 1,5 mg e ácido fólico 500 µg, por 8 semanas. | | a aparência das lesões passou para ‘moderadamente’ ou ‘muito melhor’ e 82% dos participantes consideraram os comprimidos Nic/Zn eficazes ou superiores aos antibióticos testados anteriormente. Por fim, quando adicionado um antibiótico oral ao suplemento Nic/Zn não houve melhora significativa nos resultados do tratamento. |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2015) | Dos 106 artigos incluídos na revisão, 2 artigos abordaram os efeitos do zinco oral no tratamento da rosácea. | Ensaio Clínico Randomizado (n=2). | Avaliar a eficácia e segurança dos tratamentos para a rosácea. | (i) 53 indivíduos estadunidenses, 14 homens e 39 mulheres (idade média 47,3 anos), com rosácea papulopustular. (ii) 25 indivíduos iraquianos, 9 homens e 16 mulheres (idade média de 48,2 anos), com diferentes graus de rosácea. | (i) 27 participantes consumiram cápsulas de sulfato de zinco 220 mg, 2x/dia, por 3 meses. (ii) 25 participantes consumiram cápsulas de sulfato de zinco 100 mg, 3x/dia, durante 3 meses (3 meses de intervenção + 3 meses de placebo). | (i) 26 participantes consumiram cápsulas de placebo, 2x/dia. (ii) os mesmos 25 participantes consumiram placebo, 3x/dia, por 3 meses (depois de cross-over). | (i) não houve diferenças significativas para qualquer resultado entre os grupos zinco vs. controle; na avaliação de RosaQoL, o valor basal para o grupo tratado com sulfato de zinco passou de 3,10 para 2,90, enquanto para o grupo placebo passou de 3,29 para 2,99, após três meses de intervenção. (ii) o sulfato de zinco foi eficaz para a rosácea (a pontuação da avaliação global do médico no grupo de sulfato de zinco diminuiu de 8 na linha de base para 1,6, enquanto no grupo placebo houve um aumento de 7 na linha de base para 7,6). |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2011) | Dos 58 artigos incluídos na revisão, 1 artigo abordou os efeitos do zinco oral no tratamento da rosácea. | Ensaio Clínico Randomizado (n=1). | Avaliar eficácia e segurança das opções de manejo e determinar estratégia de tratamentos para a rosácea. | Vinte e cinco indivíduos iraquianos, 9 homens e 16 mulheres (idade média de 48,2 anos), com diferentes graus de rosácea. | Vinte e cinco participantes consumiram cápsulas de sulfato de zinco 100 mg, 3x/dia, durante 3 meses (3 meses de intervenção + 3 meses de placebo). | Os mesmos 25 participantes consumiram placebo, 3x/dia, por 3 meses (depois de cross-over). | As lesões e o eritema mostraram uma diminuição estatisticamente significativa no tratamento com sulfato de zinco, mas não no grupo placebo. Nenhum efeito colateral importante foi relatado além de desconforto gástrico leve em três pacientes que estavam em uso de sulfato de zinco. |
| Acne inversa, acne vulgar e acne rosácea | | | | | | | |
| Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) | Dos 22 artigos incluídos na revisão, 14 | ECR (n=15) e coorte | Determinar o efeito da suplementação de zinco em condições | (i) total de 1.170 participantes nos estudos sobre acne vulgar. | (i) dos 14 estudos sobre acne vulgar analisados, 1 estudo usou complexo sulfato de | (i) 9 artigos compararam zinco com placebo, 3 | (i) em diferentes estudos foi observada uma redução significativamente maior da acne, comedões e lesões no grupo |

| | | | | | | |
|---|--------------------|-------------------------------|---|--|---|---|
| artigos abordaram os efeitos do zinco oral no tratamento da acne vulgar, 3 acne inversa e 1 acne rosácea. | prospectivo (n=3). | dermatológicas inflamatórias. | (ii) total de 100 participantes nos estudos sobre acne inversa. (iii) 44 participantes com diagnóstico de rosácea. | zinco/citrato, 3 estudos usaram gluconato de zinco e 10 estudos usaram sulfato de zinco/sulfato heptahidratado. A dose de zinco elementar consumido variou de 45 a 135 mg/dia. O período de intervenção variou, no mínimo 4 e máximo 12 semanas. (ii) dos 3 artigos que avaliaram o impacto da suplementação oral de zinco em adultos com HS, 1 avaliou os efeitos do gluconato de zinco oral combinado com triclosan tópico, 1 usou gluconato de zinco oral sozinho, e 1 examinou os efeitos do zinco em marcadores inflamatórios da pele. A dosagem variou de 15 a 90 mg/dia de gluconato de zinco e o período de intervenção variou de mínimo 3 e máximo 4 meses de duração. (iii) 22 pacientes com rosácea receberam 220 mg de sulfato de zinco oral, 2x/dia, por 3 meses. | compararam zinco com um antibiótico, 1 comparou um regime de zinco constante com um regime de dose de carga de zinco e 1 estudou a comparação do efeito do zinco em pessoas com acne vs. grupo controle saudável. (ii) sem controle. (iii): 22 participantes receberam cápsulas de placebo, 2x/dia. | zinco, todavia, quando comparado aos antibióticos, houve uma melhora maior neste segundo grupo. Estudos que avaliaram o zinco em pacientes com acne vs. indivíduos saudáveis, constatou-se que o zinco plasmático era significativamente menor em pacientes com acne do que em indivíduos saudáveis e aumentou em ambos os grupos após a suplementação. (ii) foi observado diminuição da gravidade da doença, extensão do eritema e número de nódulos inflamatórios, quando administrado a combinação de gluconato de zinco + triclosan tópico 2%, entretanto, não houve diferença significativa no número de fístulas ou na intensidade da dor. Quando gluconato de zinco oral administrado isoladamente, 63,6% dos pacientes apresentaram RP e 36% tiveram RC. Ainda, foi sugerido que o tratamento com gluconato de zinco é dose-dependente. (iii) os escores de gravidade da rosácea melhoraram, mas sem diferença significativa entre os grupos zinco vs. placebo (p=0,284); não houve diferença significativa nos escores médios de QoL no tratamento com zinco (p=0,525). Efeitos adversos observados foi ligeiramente maior, mas estatisticamente insignificante, no grupo zinco. |
|---|--------------------|-------------------------------|---|--|---|---|

HS: Hidradenite supurativa; **RC:** Remissão Completa; **PR:** Remissão Parcial; **mHSS:** Escore de Hidradenite Supurativa modificado; **DLQI:** Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia; **RosaQoL:** *Rosacea Quality of Life Index* (questionário projetado especificamente para rosácea que indica o impacto da doença nas vidas dos pacientes afetados); **Nic/Zn:** Nicotinamida/Zinco; **ECR:** Ensaio Clínico Randomizado; **GAGS:** *Global Acne Grading System* (para avaliação da gravidade da acne); **SMD:** diferença média padrão; **OR:** odds ratio (razão de chances ou razão de possibilidades).

3.3. Resultados da avaliação do risco de viés entre os estudos

Os resultados da avaliação individual quanto ao risco de viés dos estudos de revisão incluídos na presente overview são apresentados na Tabela 2 e na representação gráfica na Figura 2. A fase 1, a qual é opcional, segue em material suplementar, juntamente com suas análises e classificações (Material Suplementar 1). A fase final considerou o risco geral de viés das revisões como 44% de classificação baixo risco de viés (Dhaliwal *et al.* 2020; Sivanand *et al.* 2020; van Zuuren *et al.* 2019; Zouboulis *et al.* 2019; van Zuuren *et al.* 2015; Rambhatla *et al.* 2012; e van Zuuren *et al.* 2011) e 25% alto risco de viés (Podgórska *et al.* 2021; Yee *et al.* 2020; Cervantes *et al.* 2018; e Canavan *et al.* 2016). A principal razão para os riscos de viés observados nas revisões foi a falha no processo de avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica, bem como no processo de síntese e apresentação dos resultados referentes aos vieses nos estudos primários.

Tabela 2. Apresentação dos resultados ROBIS dos 16 artigos de revisão incluídos:

| | Fase 2 | | | | Fase 3 |
|---------------------------------|---|--|--|-------------------------|--------------------------|
| | 1. Critérios de elegibilidade dos estudos | 2. Identificação e seleção dos estudos | 3. Coleta de dados e avaliação do estudo | 4. Síntese e resultados | Risco de viés da revisão |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) | 😊 | 😊 | ? | ? | ? |
| Choi <i>et al.</i> (2020) | 😊 | 😊 | ? | ? | ? |
| Sivanand <i>et al.</i> (2020) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zouboulis <i>et al.</i> (2019) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Robert <i>et al.</i> (2017) | 😊 | ? | ? | 😊 | ? |
| Rambhatla <i>et al.</i> (2012) | 😊 | 😊 | ? | 😊 | 😊 |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) | 😊 | ? | 😞 | 😞 | 😞 |
| Yee <i>et al.</i> (2020) | 😊 | 😊 | 😞 | 😞 | 😞 |
| Cervantes <i>et al.</i> (2018) | 😊 | ? | 😞 | 😞 | 😞 |
| Canavan <i>et al.</i> (2016) | 😊 | ? | 😞 | 😞 | 😞 |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| McGregor <i>et al.</i> (2018) | 😊 | 😊 | ? | ? | ? |
| Fisk <i>et al.</i> (2015) | 😊 | ? | ? | 😊 | ? |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2015) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2011) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |

😊 : Baixo risco; 😞: Alto risco; ? Incerto.

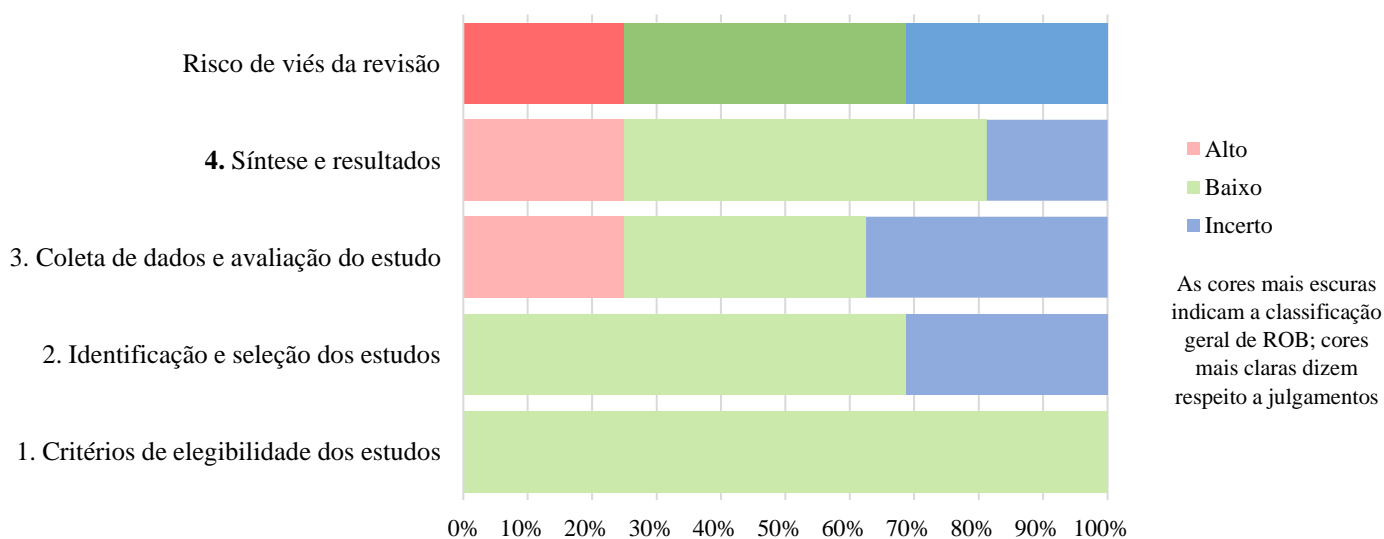


Figura 2. Apresentação gráfica do risco de viés dos artigos de revisão incluídos.

3.4. Resultados da avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Os resultados dos julgamentos dos itens da ferramenta AMSTAR-2 são exibidos na representação gráfica, Figura 3. O julgamento individual de cada artigo de revisão é apresentado na Tabela 3. A confiança geral nos resultados das revisões incluídas foi classificada como alta em 44% dos artigos (Dhaliwal *et al.* 2020; Sivanand *et al.* 2020; van Zuuren *et al.* 2019; Zouboulis *et al.* 2019; van Zuuren *et al.* 2015; Rambhatla *et al.* 2012; van Zuuren *et al.* 2011), moderada em 25% (Hendricks *et al.* 2021; McGregor *et al.* 2018; Robert *et al.* 2017; e Fisk *et al.* 2015) e criticamente baixa em 31% (Podgórska *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; Yee *et al.* 2020; Cervantes *et al.* 2018; e Canavan *et al.* 2016). Todos os artigos de revisão usaram técnicas satisfatórias para inclusão da questão PICO em seus critérios de inclusão e questão de pesquisa. Duas revisões demonstraram não terem utilizado uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura (Podgórska *et al.* 2021 e Canavan *et al.* 2016), realizando suas buscas em somente uma base de dados eletrônicos, o que limitou, por consequência, o número de achados para potenciais estudos elegíveis. Uma revisão não forneceu uma lista quanto aos estudos excluídos e justificativa pela exclusão (Cervantes *et al.* 2018). Três revisões não utilizaram uma técnica satisfatória para avaliação do risco de viés nos estudos individuais que foram incluídos na revisão (Podgórska *et al.* 2021; Cervantes *et al.* 2018; e Canavan *et al.* 2016). Cinco revisões não explicaram o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar ou discutir os resultados da revisão (Podgórska *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; Yee *et al.* 2020; Cervantes *et al.* 2018; e

Canavan *et al.* 2016). Quando síntese quantitativa, duas revisões não realizaram uma adequada investigação de viés de publicação ou discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão (Choi *et al.* 2020; e Yee *et al.* 2020).

Tabela 03. Julgamentos gerais para os itens do AMSTAR-2. Resultados de 16 artigos de revisão:

| Referência | Item AMSTAR-2 | | | | | | | | | | | | | | | | Confiança Geral |
|---------------------------------|---------------|----|---|----|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) | S | PS | S | S | N | N | PS | S | PS | N | NA | NA | S | S | NA | S | Moderada |
| Choi <i>et al.</i> (2020) | S | S | S | S | S | S | S | S | PS | N | S | S | N | S | N | S | Criticamente Baixa |
| Sivanand <i>et al.</i> (2020) | S | PS | S | S | S | S | PS | S | S | N | NA | NA | S | S | NA | S | Alta |
| Zouboulis <i>et al.</i> (2019) | S | PS | S | S | S | S | PS | S | PS | N | NA | NA | S | S | NA | S | Alta |
| Robert <i>et al.</i> (2017) | S | PS | S | PS | N | N | PS | S | PS | N | NA | NA | S | S | NA | S | Moderada |
| Rambhatla <i>et al.</i> (2012) | S | PS | S | S | S | S | PS | S | PS | N | NA | NA | S | S | NA | S | Alta |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) | S | N | N | N | N | N | PS | S | N | N | NA | NA | N | S | NA | S | Criticamente Baixa |
| Yee <i>et al.</i> (2020) | S | PS | S | S | S | S | PS | S | PS | N | S | S | N | S | N | S | Criticamente Baixa |
| Cervantes <i>et al.</i> (2018) | S | PS | S | PS | S | S | N | S | N | N | NA | NA | N | N | NA | S | Criticamente Baixa |
| Canavan <i>et al.</i> (2016) | S | PS | S | N | N | N | PS | S | N | N | NA | NA | N | N | NA | S | Criticamente Baixa |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | NA | NA | S | S | NA | S | Alta |
| McGregor <i>et al.</i> (2018) | S | PS | S | S | N | N | S | S | PS | N | NA | NA | S | S | NA | S | Moderada |
| Fisk <i>et al.</i> (2015) | S | PS | S | S | N | N | PS | S | PS | N | NA | NA | S | S | NA | S | Moderada |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2015) | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | NA | NA | S | S | NA | S | Alta |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2011) | S | PS | S | S | S | S | PS | S | S | N | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) | S | PS | S | S | S | S | S | S | PS | N | NA | NA | S | S | NA | S | Alta |

S: Sim; PS: Parcialmente sim; N: Não; NA: não aplicável (metanálise não realizada).

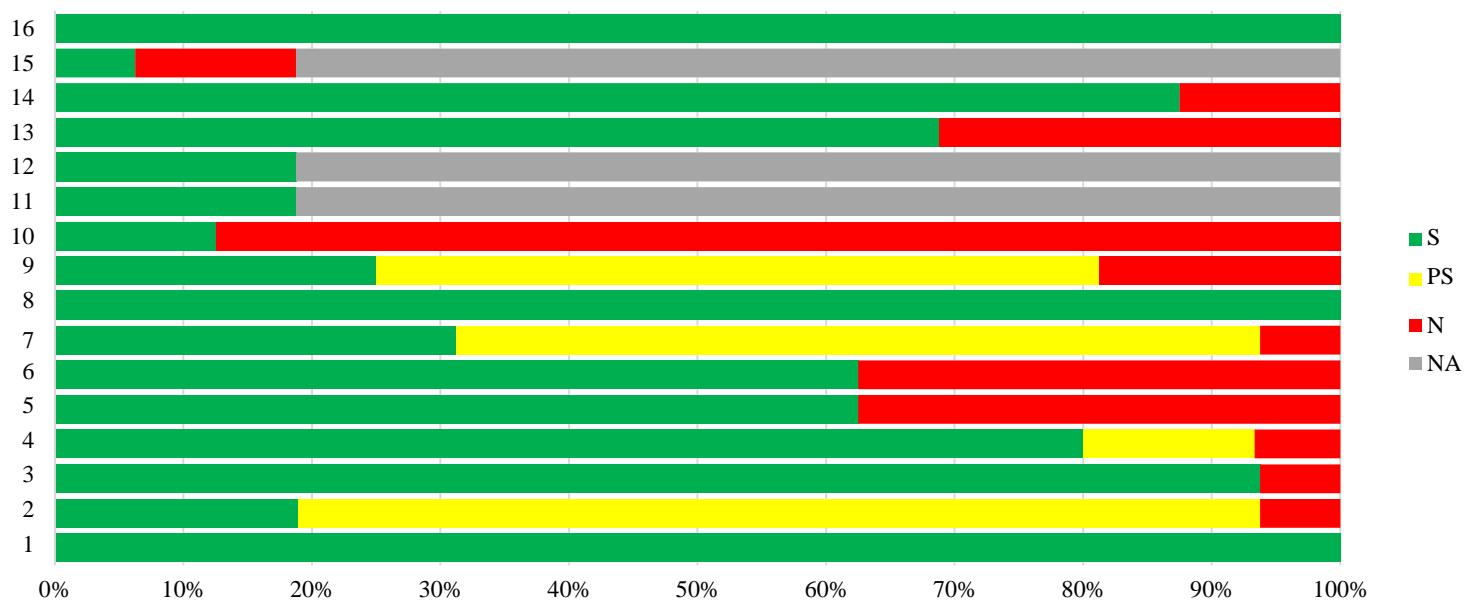


Figura 3. Qualidade metodológica de acordo com os 16 itens do AMSTAR-2.

3.5. Resultados da avaliação da qualidade das evidências entre os estudos

A avaliação da qualidade da evidência das dezesseis revisões incluídas foi dividida em resumo dos resultados, apresentado na Tabela 4, e avaliação da qualidade dos achados, apresentado na Tabela 5. A recomendação da qualidade dos desfechos analisados apresentaram nível de evidência baixo ou moderado. Estudos como de Hendricks *et al.* (2021), Podgórska *et al.* (2021), Cervantes *et al.* (2020), Choi *et al.* (2020), Yee *et al.* (2020), McGregor *et al.* (2018), Robert *et al.* (2017), Canavan *et al.* (2016) e Fisk *et al.* (2015), apresentaram algum tipo de limitação metodológica, comprometendo seu nível de evidência.

Tabela 04. Sumário de Resultados

| Referência, Autor, Ano | Desfecho | Total de Participantes (n) | Qualidade da Evidência (GRADE) | Risco Relativo (IC 95%) |
|---------------------------------|---------------|----------------------------|--------------------------------|--|
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) | Acne inversa. | 88 | ⊕⊕⊕● ¹ | Após período de tratamento, houve melhora significativa em mHSS (p < 0,0001) e DLQI (p = 0,0386). |
| Choi <i>et al.</i> (2020) | Acne inversa. | 454 | ⊕⊕●● ² | Prevalência de baixos níveis séricos de zinco em pacientes com HS vs. controles saudáveis (OR 6,7 (2,6 – 17,4), P < 0,001); níveis séricos mais baixos de zinco também foram significativamente associados a doenças mais graves (Hurley III) OR 4,4 (1,9 – 9,9), P < 0,001. Melhora significativa nos valores de mHSS e DLQI (P < 0,0001 e P = 0,0386, respectivamente). |
| Sivanand <i>et al.</i> (2020) | Acne inversa. | 22 | ⊕⊕⊕⊕ | NI |
| Zouboulis <i>et al.</i> (2019) | Acne inversa. | 66 | ⊕⊕⊕⊕ | NI |
| Robert <i>et al.</i> (2017) | Acne inversa. | 22 | ⊕⊕⊕● ³ | NI |
| Rambhatla <i>et al.</i> (2012) | Acne inversa. | 22 | ⊕⊕⊕⊕ | NI |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) | Acne vulgar. | 549 | ⊕⊕●● ⁴ | NI |
| Yee <i>et al.</i> (2020) | Acne vulgar. | 2.007 | ⊕⊕●● ⁵ | No tratamento com formulações orais de zinco foi observada uma taxa de melhora clínica com razão de chances combinada 3,489 (IC95% 1,048 – 11,617, P = 0,042), em intervenções inferiores há 12 semanas. Na avaliação do nível médio sérico basal de zinco no grupo acne em comparação ao grupo controle, houve uma diferença média correspondente de -12,292 µg/dL (IC95% -24,098 a -0,486, P = 0,041). |
| Cervantes <i>et al.</i> (2018) | Acne vulgar. | 1.414 | ⊕⊕●● ⁶ | NI |
| Canavan <i>et al.</i> (2016) | Acne vulgar. | 52 | ⊕⊕●● ⁷ | NI |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) | Acne rosácea. | 78 | ⊕⊕⊕⊕ | NI |
| McGregor <i>et al.</i> (2018) | Acne rosácea. | 53 | ⊕⊕⊕● ⁸ | NI |
| Fisk <i>et al.</i> (2015) | Acne rosácea. | 49 | ⊕⊕⊕● ⁹ | NI |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2015) | Acne rosácea. | 78 | ⊕⊕⊕⊕ | NI |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2011) | Acne rosácea. | 25 | ⊕⊕⊕⊕ | NI |

| | | | | |
|-------------------------------|---|-------|------|----|
| Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) | Acne inversa, acne vulgar e acne rosácea. | 1.314 | ++++ | NI |
|-------------------------------|---|-------|------|----|

NI: não informado; **HS:** Hidradenite supurativa; **mHSS:** *modified Hidradenitis Suppurativa Score* (Escore de Hidradenite Supurativa modificado); **DLQI:** *Dermatology Life Quality Index* (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia).

¹ Hendricks *et al.* (2021) demonstraram confiança moderada no efeito estimado, com leves limitações metodológicas: a revisão não apresenta informações de modo detalhado quanto aos processos de coleta de dados e avaliação dos estudos, bem como o processo de síntese e resultados.

² Choi *et al.* (2020) demonstram confiança baixa no efeito estimado, com limitações metodológicas: ausência na apresentação do risco de viés dos estudos individuais ao interpretar e discutir os resultados da revisão.

³ Robert *et al.* (2017) demonstraram confiança moderada no efeito estimado, com leves limitações metodológicas: a revisão não apresenta informações de modo detalhado quanto aos processos de seleção, bem como de coleta de dados e avaliação dos estudos primários.

⁴ Podgórska *et al.* (2021) demonstraram confiança baixa no efeito estimado, com consideráveis limitações metodológicas: uso de apenas uma fonte de base de dados eletrônica para as buscas, com restrição de idioma, data de publicação e formato de artigos, “apenas quando texto completo”, limitando o processo de identificação e seleção de potenciais estudos relevantes; e ausência da avaliação formal da qualidade da evidência, proporcionando riscos no processo de avaliação, síntese e resultado dos estudos.

⁵ Yee *et al.* (2020) demonstram confiança baixa no efeito estimado, com limitações metodológicas: ausência da apresentação do risco de viés dos estudos individuais ao interpretar e discutir os resultados da revisão.

⁶ Cervantes *et al.* (2018) demonstram confiança baixa no efeito estimado, com limitações metodológicas: ausência de informação quanto à utilização de métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes; e ausência de avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários, potencializando risco de viés ao interpretar e discutir os resultados.

⁷ Canavan *et al.* (2016) demonstraram confiança baixa no efeito estimado, com consideráveis limitações metodológicas: uso de apenas uma fonte de base de dados eletrônica para as buscas, com restrição quanto ao idioma, limitando o processo de identificação e seleção de potenciais estudos relevantes; e ausência da avaliação formal da qualidade da evidência, proporcionando riscos no processo de avaliação, síntese e resultado dos estudos.

⁸ McGregor *et al.* (2018) demonstraram confiança moderada no efeito estimado, com leves limitações metodológicas: a revisão não informa se houve tentativas de minimizar erros nos processos de coleta de dados e avaliação dos estudos (avaliação em duplicata e de modo independente pelos revisores), bem como no processo de síntese e resultados.

⁹ Fisk *et al.* (2015) demonstraram confiança moderada no efeito estimado, com limitações metodológicas: a revisão não informa se houve tentativas de minimizar erros nos processos de coleta de dados e avaliação dos estudos (avaliação em duplicata e de modo independente); ainda, a escolha da ferramenta para avaliação do risco de viés dos estudos primários pode não ter atendido critérios apropriados (delineamento do estudo difere da ferramenta formal apropriada).

Tabela 05. Resultados e Avaliação da Qualidade

| Artigos de Revisão | Avaliação da Qualidade | | | | | Resumo dos Achados | | | Importância | |
|--|---|---|---------------------------|---------------------------------------|----------------------|--------------------|---------|-------------------|------------------|-------------------|
| | Delineamento (N, estudos primários) | Limitações Metodológicas | Inconsistência | Evidência Indireta | Imprecisão | Nº de pacientes | | Efeito | | Qualidade (GRADE) |
| | | | | | | Zinco | Placebo | Relativo (IC 95%) | | |
| Redução dos sinais e sintomas de acne inversa (acompanhamento de 3 a 12 meses) | | | | | | | | | | |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) Choi <i>et al.</i> (2020) Sivanand <i>et al.</i> (2020) Zouboulis <i>et al.</i> (2019) Robert <i>et al.</i> (2017) Rambhatla <i>et al.</i> (2012) Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) | ECR (n=16); Coorte (n=14); Caso-controle (n=1). | Com limitações metodológicas. ^{1, 2, 3} | Sem inconsistência grave. | Sem evidências indiretas importantes. | Sem imprecisão grave | 344 | 122 | - | ⊕⊕⊕⊙ Moderada | Importante |
| Redução dos sinais e sintomas de acne vulgar (acompanhamento de 3 semanas a 12 meses) | | | | | | | | | | |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) Yee <i>et al.</i> (2020) Cervantes <i>et al.</i> (2018) Canavan <i>et al.</i> (2016) Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) | ECR (n=31); Coorte (n=17); Relato de caso (n=1) | Com limitações metodológicas. ^{4, 5, 6, 7} | Sem inconsistência grave. | Sem evidências indiretas importantes. | Sem imprecisão grave | 1.582 | 719 | - | ⊕⊕⊕⊙ Moderada | Importante |
| Redução dos sinais e sintomas de acne rosácea (acompanhamento de 2 a 6 meses) | | | | | | | | | | |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) McGregor <i>et al.</i> (2018) van Zuuren <i>et al.</i> (2015) van Zuuren <i>et al.</i> (2011) Fisk <i>et al.</i> (2015) Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) | ECR (n=22); Coorte (n=7). | Com limitações metodológicas. ^{8, 9} | Sem inconsistência grave. | Sem evidências indiretas importantes. | Sem imprecisão grave | 123 | 73 | - | ⊕⊕⊙⊙ Baixa | Importante |
| Controle dos níveis séricos de zinco | | | | | | | | | | |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) Choi <i>et al.</i> (2020) Yee <i>et al.</i> (2020) Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) | ECR (n=21); Coorte (n=19); Caso-controle (n=1). | Com limitações metodológicas. ^{1, 4, 6} | Sem inconsistência grave. | Sem evidências indiretas importantes. | Sem imprecisão grave | 1.838 | 904 | - | ⊕⊕⊕⊙ Moderada | Importante |
| Qualidade de vida (QoL) | | | | | | | | | | |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) Sivanand <i>et al.</i> (2020) Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) Choi <i>et al.</i> (2020) Zouboulis <i>et al.</i> (2019) Robert <i>et al.</i> (2017) Rambhatla <i>et al.</i> (2012) | ECR (n=16); Coorte (n=14); Caso-controle (n=1). | Com limitações metodológicas. ^{1, 2, 3} | Sem inconsistência grave. | Sem evidências indiretas importantes. | Sem imprecisão grave | 110 | 22 | - | ⊕⊕⊕⊙ Moderada | Crítico |

Efeitos Adversos (sintomas gastrointestinais)

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----------------------|--|---------------------------|---------------------------------------|----------------------|-------|-----|---|------------------|-------------------|
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) | | | | | | | | | | |
| Choi <i>et al.</i> (2020) | | | | | | | | | | |
| Sivanand <i>et al.</i> (2020) | | | | | | | | | | |
| Yee <i>et al.</i> (2020) | | | | | | | | | | |
| Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) | | | | | | | | | | |
| Zouboulis <i>et al.</i> (2019) | ECR (n=43); | Com limitações metodológicas. ^{1, 2, 3, 5, 6, 7, 8} | Sem inconsistência grave. | Sem evidências indiretas importantes. | Sem imprecisão grave | 1.343 | 655 | - | ⊕⊕⊕⊖ Moderada | Baixa importância |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) | Coorte (n=24); | | | | | | | | | |
| Cervantes <i>et al.</i> (2018) | Caso-controle (n=1); | | | | | | | | | |
| McGregor <i>et al.</i> (2018) | Relato de caso (n=1). | | | | | | | | | |
| Robert <i>et al.</i> (2017) | | | | | | | | | | |
| Canavan <i>et al.</i> (2016) | | | | | | | | | | |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2015) | | | | | | | | | | |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2011) | | | | | | | | | | |
| Rambhatla <i>et al.</i> (2012) | | | | | | | | | | |

ECR: Ensaio Clínico Randomizado;

^{1, 6} Choi *et al.* (2020) e Yee *et al.* (2020) demonstram confiança baixa no efeito estimado, com limitações metodológicas: não há apresentação da avaliação do risco de individual dos estudos originais.

^{2, 8} Hendricks *et al.* (2021) e McGregor *et al.* (2018) demonstraram confiança moderada no efeito estimado, com leves limitações metodológicas: não é descrito detalhadamente informações quanto à avaliação e seleção em duplicata e em modo independente dos estudos primários.

³ Robert *et al.* (2017) demonstraram confiança moderada no efeito estimado, com leves limitações metodológicas: não é informado se o processo de seleção e avaliação dos estudos primários foram realizados em duplicata e em modo independente pelos revisores.

^{4, 5} Podgórska *et al.* (2021) e Canavan *et al.* (2016) demonstraram confiança baixa no efeito estimado, com consideráveis limitações metodológicas: potencial risco de viés no processo de identificação e seleção dos estudos primários, bem como no processo de avaliação, síntese e resultado.

⁷ Cervantes *et al.* (2020) demonstram confiança baixa no efeito estimado, com limitações metodológicas: ausência de informação quanto a certos processos de identificação e seleção de estudos primários, bem como de avaliação, síntese e resultados dos estudos.

⁹ Fisk *et al.* (2015) demonstraram confiança moderada no efeito estimado, com limitações metodológicas: potencial risco de viés no processo de seleção dos estudos primários, bem como no processo de avaliação dos mesmos.

3.6.Evidência dos efeitos do zinco no tratamento da acne inversa, acne vulgar e acne rosácea

3.6.1. Acne Inversa (Hidradenite supurativa)

A acne inversa, também conhecida como hidradenite supurativa (HS) ou “doença de Verneuil”, é uma doença inflamatória, crônica e recorrente dos folículos pilosos. Acometendo indivíduos de todas as idades, e, em especial, do sexo feminino, a HS 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 (Frew *et al.* 2021; Nikolakis *et al.* 2021). Hendricks *et al.* (2021) conduziram uma revisão sistemática a qual foram incluídos dois artigos originais que avaliaram os efeitos da suplementação oral de zinco no tratamento da acne inversa. Ao final das análises da revisão, os autores apontaram que a suplementação de zinco isoladamente ou em adição ao componente tópico triclosan pode ser um tratamento adjuvante promissor para os pacientes com a doença em estágio I e estágio inicial de Hurley II. Em ambos os estudos originais observados, todavia, a suplementação de gluconato de zinco ocasionou efeitos colaterais (sintomas gastrointestinais). Outrossim, o ingrediente triclosan passou a ser proibido pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em produtos de venda livre (FDA, 2016). Semelhantemente, em Choi *et al.* (2020), que examinou os achados de três artigos originais que investigaram a influência do zinco no manejo da acne inversa, foi sugerido que o estado nutricional é um mecanismo subjacente essencial para o controle da HS, sendo a suplementação de zinco, entre outras vitaminas e minerais, eficaz na eliminação parcial ou completa de lesões causadas pela doença. Já em Robert *et al.* (2017), os autores atentaram que, apesar dos positivos resultados vistos no estudo original quanto à suplementação de zinco administrada, a pesquisa apresentou baixo nível de evidência. Finalmente, nas revisões desenvolvidas por Dhaliwal *et al.* (2020), por Sivanand *et al.* (2020), por Zouboulis *et al.* (2019) e por Rambhatla *et al.* (2012), os autores concluíram que, apesar do baixo nível de evidência dos artigos originais incluídos nas respectivas revisões, os pacientes com acne inversa (em especial, indivíduos nos estágios I e II de Hurley) podem se beneficiar da suplementação de zinco (gluconato de zinco, 90 mg por dia), incluindo-a entre as promissoras opções de tratamento adjuvante.

3.6.2. Acne Vulgar

De etiologia multifatorial, a acne vulgar é uma doença crônica inflamatória da unidade pilosebácea que acomete mais de 80% dos adolescentes e jovens adultos. Caracteriza-se pela presença de lesões inflamatórias, como pápulas, pústulas e nódulos, e por lesões não inflamatórias, como comedões (González-Mondragón *et al.* 2022; Al Mokadem, Ibrahim e El Sayed, 2020). As principais razões patológicas envolvidas para o desenvolvimento da acne vulgar são a elevada produção sebácea, a colonização do folículo por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), a hiperqueratinização folicular e inflamação local (Fox *et al.* 2016; Gollnick *et al.* 2003). Na revisão conduzida por Yee *et al.* (2020), que incluiu 19 artigos originais, dos quais 7 investigaram os efeitos das formulações orais de zinco no tratamento da acne vulgar e 12 forneceram dados sobre os níveis séricos médios de zinco em pacientes com diagnóstico da doença, foi observado que a utilização de ciclos mais curtos de zinco oral para o tratamento da acne obtiveram melhor resposta clínica, potencialmente auxiliando na redução da incidência de efeitos adversos (sintomas gastrointestinais) decorrentes do tratamento. Paralelamente, em Dhaliwal *et al.* (2020) foram analisados 14 ensaios clínicos randomizados referentes aos efeitos do zinco no tratamento da acne vulgar, tendo sido observado que o nível plasmático de zinco era inicialmente significativamente menor em pacientes com o diagnóstico da doença, quando comparado aos indivíduos saudáveis, e que após a suplementação houve aumento em ambos os grupos tratados. Os autores da revisão também observaram uma redução significativa nos sinais e sintomas da acne após administração de zinco, todavia, quando o mineral foi comparado aos antibióticos, houve resultados mais positivos nesse segundo grupo. Por fim, as revisões desenvolvidas por Podgórska *et al.* (2021), Cervantes *et al.* (2018) e Canavan *et al.* (2016), concluíram que o tratamento com zinco oral pode ser visto como uma opção de tratamento sistêmico de segunda linha para pacientes selecionados, os quais devem ser advertidos quanto aos possíveis efeitos adversos.

3.6.3. Acne Rosácea

A rosácea é uma doença crônica inflamatória que afeta os vasos da pele e unidade pilosebácea, podendo se manifestar 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 (van Zuuren *et al.* 2021; Al

Mokadem, Ibrahim e El Sayed, 2020). Afetando predominantemente a região centro facial, a rosácea do subtipo pápulo-pustulosa, caracterizada pela produção de pequenas pústulas semelhantes à acne, também é apelidada popularmente como acne rosácea. Na revisão sistemática desenvolvida por van Zuuren *et al.* (2019), respectiva atualização de van Zuuren *et al.* (2015) e van Zuuren *et al.* (2011), foi observado em um dos artigos originais estudados, uma diminuição significativa nas lesões e no eritema nos indivíduos tratados com sulfato de zinco. Todavia, no segundo artigo original analisado, não houve diferenças significativas para qualquer resultado entre os grupos zinco *vs.* controle, pelo que concluíram os autores não haver evidência para apoiar ou não a eficácia do zinco como suplemento oral a ser utilizado no tratamento da rosácea (apesar de tal fechamento poder ser resultante dos dados limitados e amplamente inutilizáveis apresentados pelos estudos originais), enfatizando, ao revés, que a combinação de tratamentos deve ser definida com base na avaliação detalhada das características da rosácea, nos sinais e sintomas específicos do subtipo de rosácea, focando nas particularidades de cada paciente. Por seu turno, Dhaliwal *et al.* (2020), McGregor *et al.* (2018) e Fisk *et al.* (2015) destacam haver ressalvas quanto ao uso do zinco para tratamento da rosácea. Nas análises de um dos artigos originais foi observado melhora nos escores de gravidade da rosácea durante o período de intervenção em ambos os grupos (tratamento *vs.* controle), contudo, não houve diferenças na magnitude de melhora entre os mesmos. Tais achados levaram a conclusão de que o uso de sulfato de zinco oral não foi associado a uma melhora significativa na gravidade da rosácea no estudo de 90 dias de tratamento. Em contrapartida, no artigo original em que Nic/Zn foi administrado, houve relato por parte dos pacientes sobre redução significativa das lesões inflamatórias e sua aparência. Apesar dos resultados positivos constatados, os autores da revisão advertiram que tais achados devem ser vistos com ponderação, uma vez que a medida de resultado foi baseada em um questionário subjetivo ao paciente.

4. DISCUSSÃO

A presente overview incluiu dezesseis revisões sistemáticas que analisaram estudos originais dedicados à investigação dos efeitos da suplementação oral de zinco no tratamento da acne vulgar, acne inversa e acne rosácea. Devido à heterogeneidade dos dados, esta discussão será dividida em tópicos, para melhor abordagem do conteúdo.

4.1. Propriedades anti-inflamatórias do zinco em doenças crônicas inflamatórias da pele

Como um componente relevante para diversas funções do organismo humano, o zinco está presente em todos os órgãos e tecidos do corpo, sendo a pele um dos locais de maior concentração desse mineral (Alia e Feng, 2022; Rostan *et al.* 2002). Em razão das suas notáveis propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, o zinco tem demonstrado potencial benefício para pacientes com diferentes disfunções dermatológicas (Alia e Feng, 2022; Hessam *et al.* 2016; Schwartz, Marsh e Draelos, 2005). A epiderme é o tecido que exige maior porção de zinco, uma vez que este é essencial para a diferenciação, proliferação e sobrevivência dos queratinócitos (Alia e Feng, 2022). Ademais, esse micronutriente desempenha um papel importante na morfogênese (indução da proliferação celular), reparo e manutenção da pele, sendo um cofator essencial para várias metaloenzimas, superóxido dismutase (SOD), metalotioneína e RNA polimerases (Dini e Laneri, 2019). No que tange à presença de células inflamatórias nas paredes dos folículos sebáceos, que ocasionam doenças como a acne vulgar, acne rosácea e acne inversa, tal evento é resultante de várias enzimas envolvidas no processo de ruptura folicular e inflamação dérmica, que produzem fatores quimiotáticos (processo de locomoção de células em direção a um gradiente químico) para neutrófilos e linfócitos, e, por meio de fragmentos de sua parede celular, estimulam macrófagos a produzirem citocinas pró-inflamatórias interleucina-8 (IL-8), interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Vowels, Yang e Leyden, 1995). Assim, uma ingestão adequada de zinco auxilia os mediadores celulares da imunidade inata, aumentando a fagocitose por macrófagos e neutrófilos, bem como a citotoxicidade das células natural killer (NK), a atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) e o bloqueio da enzima 5- α -redutase (que suprime a secreção sebácea), diminuindo, desse modo, o estresse oxidativo e inflamatório sofrido pelo organismo (Vowels, Yang e Leyden, 1995). Ademais, além de seu efeito sobre as células imunológicas e mensageiros por elas secretados, o zinco possui a capacidade de reduzir os marcadores de ativação de queratinócitos através da redução da expressão da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) na superfície dos queratinócitos e da secreção do fator TNF- α dos queratinócitos, em resposta a vários estímulos. Esses efeitos concedem ao zinco uma atividade preventiva e de tratamento contra processos inflamatórios (Schwartz, Marsh e Draelos, 2005; Guéniche *et al.* 1995).

4.2. Deficiência de zinco

A ingestão alimentar apresenta-se como fonte inarredável para a obtenção de zinco, encontrando-se especialmente em alimentos como carnes vermelhas, carnes de aves, peixes, mariscos, ostras e ovos, sendo a ingestão dietética recomendada (RDA), para indivíduos adultos saudáveis, de 8mg para mulheres e 11mg para homens, erguendo-se o limite máximo tolerável (UL) de 40mg para ambos. Uma alimentação desequilibrada, ou escassa nesses grupos de alimentos provedores de zinco, podem conduzir a quadros de deficiência. Quando em estado de deficiência, o zinco pode promover manifestações deletérias na pele, como dermatite, eczema, alopecia, acne, pele ressecada, e retardo na cicatrização de feridas (Bin *et al.* 2018; Brocard e Dréno, 2011). Nas revisões incluídas na presente overview, em que os níveis séricos de zinco foram analisados (Podgórska *et al.* 2021; Choi *et al.* 2020; Yee *et al.* 2020; e Dhaliwal *et al.* 2020), foi observado a prevalência de níveis inferiores nos participantes com diagnóstico de acne quando comparado aos grupos controles. Tais achados corroboram com dados já descritos na literatura, como em Arora *et al.* (2002), que investigou níveis séricos de zinco em distúrbios cutâneos, como psoríase, acne vulgar, hanseníase, vitiligo e úlceras aftosas, comparando-os com os níveis de indivíduos saudáveis. Cada caso e controle foi submetido a um exame físico, sistêmico e dermatológico, bem como a investigações laboratoriais relevantes. Ao final do estudo foi constatado que os níveis séricos de zinco estavam reduzidos em pacientes com psoríase ($93,3 \pm 25,9 \mu\text{gm}/100\text{ml}$), acne vulgar ($71,5 \pm 21,5 \mu\text{gm}/100\text{ml}$) e hanseníase ($85,9 \pm 26,9 \mu\text{gm}/100\text{ml}$), em comparação com controles saudáveis ($105,3 \pm 30,1 \mu\text{gm}/100\text{ml}$). Paralelamente, em Mohammadifard *et al.* (2019), Bin *et al.* (2018), Muhamed e Vadstrup (2014) e Brocard e Dréno (2011), foi apontado a relevância do zinco e sua associação a outras patologias, como acrodermatite enteropática, dermatite perioral, acral e perineal, doenças do fígado, doenças cardiovasculares e anemia, todos os quais também demonstraram baixos níveis séricos desse oligoelemento. Referidos achados sugerem haver alto nível de relevância a investigar os níveis de zinco na pele, análises estas não discutidas nos estudos incluídos na presente overview. Assim, incentiva-se que futuros estudos investiguem e delimitem potenciais valores a serem utilizados como objetivo de nível sérico a ser medido para acne, foco de nosso estudo, assim como para outras patologias.

4.3. Biodisponibilidade

O zinco, cujo destino de absorção é o jejuno e íleo, possui uma série de mecanismos e fatores dietéticos que podem influenciar em sua biodisponibilidade (Rostan *et al.* 2002). Conforme a escolha e composição dos alimentos, assim como a condição do trato gastrointestinal, a interação entre os nutrientes definirá o grau de absorção dos mesmos. Refeições normoproteicas promovem o aumento da absorção de minerais; de modo inverso, compostos fenólicos, fitatos, taninos, por exemplo, inibem. Escolhas alimentares, como a ingestão de proteínas de origem animal, poderão contribuir para maior absorção do zinco pelo organismo. A ingestão e interação de cálcio e de ferro, por sua vez, podem retardar e reduzir o absorvimento. Ademais, o zinco compete com o cobre pela metalotioneína (proteína que ajuda a regular a concentração dos metais no organismo) no intestino delgado, sendo, desse modo, necessário atenção quanto ao eventual quadro de deficiência de cobre em indivíduos submetidos à terapia de zinco a longo prazo (Dhaliwal *et al.* 2020). Por fim, no que se refere a eficácia e absorção dos sais de zinco analisados nos estudos originais, o uso de gluconato de zinco, em substituição do sulfato de zinco, foi considerado mais extensamente dissolvido e mais completamente absorvido, possibilitando a administração de doses menores de zinco e, conseqüentemente, tornando possível uma melhor aceitabilidade gastrointestinal (Brocard e Dréno, 2011).

4.4. Efeitos adversos

Muitos foram os sintomas descritos e apresentados nos artigos de revisão analisados nesta overview. Queixas de dor abdominal e náusea foram os distúrbios gastrointestinais mais frequentemente relatados em Hendricks *et al.* (2021), Choi *et al.* (2020), Sivanand *et al.* (2020), Yee *et al.* (2020), Dhaliwal *et al.* (2020), Zouboulis *et al.* (2019), van Zuuren *et al.* (2019), Cervantes *et al.* (2018), McGregor *et al.* (2018), Robert *et al.* (2017), Canavan *et al.* (2016), van Zuuren *et al.* (2015), Rambhatla *et al.* (2012) e van Zuuren *et al.* (2011). Como visto, o tipo de sal de zinco poderá influir na aceitabilidade gastrointestinal, possibilitando uma menor incidência de efeitos adversos. O gluconato de zinco, além de melhor tolerado e sem efeitos nocivos, quando comparado ao sulfato de zinco, não induz resistência bacteriana, o que pode ser interessante diante do número crescente de pacientes com diagnóstico de doenças crônicas inflamatórias, que exigem longos períodos de tratamento (Brocard e Dréno, 2011). Em seu

estudo de revisão, Dhaliwal *et al.* (2020) sugere a substituição por picolinato de zinco como componente de formulação, uma vez que este apresenta elevada assimilação e melhor tolerância pelo organismo, estando associado à redução do nível de irritação gastrointestinal em comparação com o gluconato de zinco. Portanto, as objeções e limites que se atribuem às terapias com suplementação de zinco estão notadamente relacionadas a esses possíveis efeitos colaterais, que exigem o cuidado perene e a divulgação adequada por parte do profissional de saúde ao paciente, atentando à necessária ponderação do risco-benefício do tratamento a ser aplicado.

4.5. Eixo “intestino-pele”

A relevância da nutrição para o devido funcionamento do organismo, bem como para o manejo de inúmeros distúrbios crônicos inflamatórios já é conhecido e discutido no arcabouço literário há anos, todavia, estudos mais recentes passaram a investigar quanto à associação e importância da contribuição do microbioma intestinal, através da conexão eixo intestino-pele, para a regulação da inflamação sistêmica, assim como sua influência no estresse oxidativo (Maarouf, Platto e Shi, 2019; Bowe, Patel e Logan, 2014). Em De Pessemier *et al.* (2021), avaliou-se como o microbioma atua como chave reguladora para o sistema imunológico, sendo a disbiose, na pele e/ou no intestino, fatores de causalidade para uma resposta imune alterada, contribuindo, destarte, para o desenvolvimento de doenças de pele, como a acne vulgar, a hidradenite supurativa, a rosácea, a psoríase, etc.. Ademais, ambos, o intestino e a pele, são órgãos altamente inervados e vascularizados, compostos por células epiteliais que proporcionam uma barreira física para a maioria dos microrganismos. Assim, a disbiose no sistema gastrointestinal poderá se encontrar frequentemente interligada à doenças inflamatórias, semelhantemente ao observado nas revisões de Hendricks *et al.* (2021), Choi *et al.* (2020), Sivanand *et al.* (2020), Yee *et al.* (2020), Dhaliwal *et al.* (2020), Zouboulis *et al.* (2019), van Zuuren *et al.* (2019), Cervantes *et al.* 2018), McGregor *et al.* (2018), Robert *et al.* (2017), Canavan *et al.* (2016) e Rambhatla *et al.* (2012), nos quais os participantes dos estudos originais apresentaram queixas de sintomas e desconfortos gastrointestinais durante o período de intervenção. Nas revisões em que a acne vulgar foi investigada (Podgórska *et al.* 2021; Yee *et al.* 2020; Cervantes *et al.* 2018; Canavan *et al.* 2016; e Dhaliwal *et al.* 2020), a diminuição de firmicutes e o aumento de bacteroides são as possíveis microbiotas intestinais associadas. Nas revisões que investigaram rosácea (van Zuuren *et al.* 2019; McGregor *et al.* 2018; van Zuuren *et*

al. 2015; van Zuuren *et al.* 2011; Fisk *et al.* 2015; e Dhaliwal *et al.* 2020), o supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO), bem como o aumento de *Acidaminococcus* e *Megasphaera* e a diminuição de *Peptococcaceae* e *Methanobrevibacter* são as possíveis microbiotas intestinais associadas. Observe-se que em relação a acne inversa, desconhece-se a associação da microbiota intestinal e doença de pele. Diante dos achados, é inferido que a interação dos microrganismos com o sistema imunológico do paciente é importante para manter a homeostase da pele, assim como, dependendo das vias que provocam tais estados patológicos, propostas de dietas específicas podem ajudar a prevenir ou reverter a incidência e a gravidade da doença dermatológica ocasionada (Maarouf, Platto e Shi, 2019). Assim, uma busca por maior domínio de conhecimento referente ao microbioma intestinal e da pele, tal qual, o envolvimento microbiano nas doenças da pele, são incentivados para desenvolvimento de novas e promissoras abordagens terapêuticas.

4.6. Limitações dos estudos

Esta overview incluiu 16 revisões sistemáticas que compuseram em suas análises estudos originais que investigaram os efeitos da suplementação oral de zinco no tratamento da acne vulgar, acne inversa e acne rosácea. Apesar do julgamento de alta confiança geral nos resultados em 7 dos artigos de revisão vistos, verificou-se limitações nos estudos baseados em zinco. Resultados significativos foram observados em vários estudos, todavia, é preciso atenção ao pretender se generalizar tais achados, pois as metodologias, o delineamento dos estudos originais, o tamanho das amostras, as dosagens, bem como as formulações do zinco variaram. Outra limitação a reiterar encontra-se dos métodos de avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos primários por parte das revisões sistemáticas, não havendo sistematização ou presença na discussão das análises finais. Por fim, devido à falta de padronização entre os resultados dos artigos originais analisados nas revisões sistemáticas, não foi possível desenvolver uma análise estatística comparativa.

5. Conclusão

O zinco é um micronutriente essencial para o organismo, e mormente à pele, demonstrando propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que incentivam a investigação

de seus efeitos sobre doenças crônicas inflamatórias. Na presente overview, potenciais benefícios do zinco oral foram observados para o tratamento e manejo da acne vulgar, acne inversa e acne rosácea. Estudos com alta confiança geral nos resultados, julgados a partir de ferramentas robustas e qualificadas, trouxeram evidências de que há uma associação positiva entre a administração oral de zinco e o manejo da acne inversa (hidradenite supurativa), em especial à pacientes em estágio I e II de Hurley. Semelhantemente, estudos que investigaram os efeitos do zinco oral sobre a acne vulgar demonstraram desfechos promissores, contudo, limitações metodológicas foram observadas nesses artigos, moderando, assim, seu grau de evidência e recomendação. No que toca à administração do zinco para tratamento da rosácea, apesar da análise de revisões classificados com confiança geral alta e baixo risco de viés, é estabelecido não haver evidência suficientes para apoiar ou não a eficácia do zinco como suplemento oral a ser utilizado no tratamento. Assim, faz-se necessário realizar novos estudos de alta qualidade metodológica que permitam mensurar a legítima eficácia da suplementação oral de zinco no tratamento de doenças de pele, notadamente da acne vulgar, acne inversa e acne rosácea.

Agradecimentos

Pesquisa com incentivo através da bolsa da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES/BRASIL.

Conformidade com os padrões éticos

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

6. Referências

- 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
- 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. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.10.004. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34819228.
- Aliev G, Li Y, Chubarev VN, Lebedeva SA, Parshina LN, Trofimov BA, Sologova SS, Makhmutova A, Avila-Rodriguez MF, Klochkov SG, Galenko-Yaroshevsky PA, Tarasov VV. Application of Acyzol in the Context of Zinc Deficiency and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 29;20(9):2104. doi: 10.3390/ijms20092104.
- Arora PN, Dhillon KS, Rajan SR, Sayal SK, Das AL. Serum Zinc Levels in Cutaneous Disorders. *Med J Armed Forces India*. 2002 Oct;58(4):304-6. doi: 10.1016/S0377-1237(02)80083-1.
- 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. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05353.x.
- Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, Garcia-Velasquez E, Savastano S, Colao A. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(18):3066-3090. doi: 10.1080/10408398.2020.1792826.
- Bin BH, Hojyo S, Seo J, Hara T, Takagishi T, Mishima K, Fukada T. The Role of the Slc39a Family of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis in Skin. *Nutrients*. 2018 Feb 16;10(2):219. doi: 10.3390/nu10020219.
- Bowe W, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes*. 2014 Jun 1;5(2):185-99. doi: 10.3920/BM2012.0060.

Brocard A, Dréno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Oct;25(10):1146-52. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03934.x.

Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dréno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology*. 2007;214(4):325-7. doi: 10.1159/000100883.

Canavan TN, Chen E, Elewski BE. Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016 Dec;6(4):555-578. doi: 10.1007/s13555-016-0138-1

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). doi: 10.1111/dth.12576.

Chan H, Chan G, Santos J, Dee K, Co JK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of lactoferrin with vitamin E and zinc as an oral therapy for mild to moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2017 Jun;56(6):686-690. doi: 10.1111/ijd.13607.

Choi F, Lehmer L, Ekelem C, Mesinkovska NA. Dietary and metabolic factors in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020 Feb;59(2):143-153. doi: 10.1111/ijd.14691.

De Pessemier B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 2021 Feb 11;9(2):353. doi: 10.3390/microorganisms9020353.

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. doi: 10.1007/s40257-019-00484-0.

Dini I, Laneri S. Nutricosmetics: A brief overview. *Phytother Res*. 2019 Dec;33(12):3054-3063. doi: 10.1002/ptr.6494.

Dreno B, Foulc P, Reynaud A, Moyse D, Habert H, Richet H. Effect of zinc gluconate on propionibacterium acnes resistance to erythromycin in patients with inflammatory acne: in vitro and in vivo study. *Eur J Dermatol*. 2005 May-Jun;15(3):152-5.

Fisk WA, Lev-Tov HA, Clark AK, Sivamani RK. Phytochemical and Botanical Therapies for Rosacea: A Systematic Review. *Phytother Res*. 2015 Oct;29(10):1439-51. doi: 10.1002/ptr.5432.

Food and Drug Administration (FDA). Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use. 2016. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2016-09-06/pdf/2016-21337.pdf>

Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016 Aug 13;21(8):1063. doi: 10.3390/molecules21081063.

Frew JW, Marzano AV, Wolk K, Join-Lambert O, Alavi A, Lowes MA, Piguet V. 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. doi: 10.1016/j.jid.2020.06.019.

Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D; 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. doi: 10.1067/mjd.2003.618.

González-Mondragón EA, Ganoza-Granados LDC, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM, Duarte-Abdala MR, Camargo-Sánchez KA, Mena-Cedillos CA. Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022;79(2):83-90. doi: 10.24875/BMHIM.21000088.

Guéniche A, Viac J, Lizard G, Charveron M, Schmitt D. Protective effect of zinc on keratinocyte activation markers induced by interferon or nickel. *Acta Derm Venereol*. 1995 Jan;75(1):19-23. doi: 10.2340/00015555751923.

Guyatt, G. H., A. D. Oxman, G. E. Vist, R. Kunz, Y. Falck-Ytter, P. Alonso-Coello, and H. J. Schunemann. 2008. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE:

An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336 (7650):924–6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

Hendricks AJ, Hirt PA, Sekhon S, Vaughn AR, Lev-Tov HA, Hsiao JL, Shi VY. Non-pharmacologic approaches for hidradenitis suppurativa - a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2021 Feb;32(1):11-18. doi: 10.1080/09546634.2019.1621981

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. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.08.010.

Katzman M, Logan AC. Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Med Hypotheses.* 2007;69(5):1080-4. doi: 10.1016/j.mehy.2007.02.037.

Jansen T, Plewig G. Advances and perspectives in acne therapy. *Eur J Med Res.* 1997 Aug 28;2(8):321-34. PMID: 9262484.

Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology.* 2017 Feb;25(1):11-24. doi: 10.1007/s10787-017-0309-4.

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. doi: 10.1111/ajd.12909.

MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1500S-8S. doi: 10.1093/jn/130.5.1500S.

Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. Psychological sequelae of acne vulgaris: results of a qualitative study. *Can Fam Physician.* 2006 Aug;52(8):978-9. PMID: 17273501; PMCID: PMC1781509.

McGregor SP, Alinia H, Snyder A, Tuchayi SM, Fleischer A Jr, Feldman SR. A Review of the Current Modalities for the Treatment of Papulopustular Rosacea. *Dermatol Clin.* 2018 Apr;36(2):135-150. doi: 10.1016/j.det.2017.11.009.

Mohammadifard N, Humphries KH, Gotay C, Mena-Sánchez G, Salas-Salvadó J, Esmailzadeh A, Ignaszewski A, Sarrafzadegan N. Trace minerals intake: Risks and benefits for

cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(8):1334-1346. doi: 10.1080/10408398.2017.1406332.

Muhamed PK, Vadstrup S. [Zinc is the most important trace element]. *Ugeskr Laeger.* 2014 Mar 3;176(5):V11120654. Danish. PMID: 25096007.

Mutlu N, Liverani L, Kurtuldu F, Galusek D, Boccaccini AR. Zinc improves antibacterial, anti-inflammatory and cell motility activity of chitosan for wound healing applications. *Int J Biol Macromol.* 2022 Jul 31;213:845-857. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.05.199.

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. doi: 10.1159/000509873.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Podgórska A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Gromkowska-Kępką KJ, Socha K. Acne Vulgaris and Intake of Selected Dietary Nutrients-A Summary of Information. *Healthcare (Basel).* 2021 Jun 3;9(6):668. doi: 10.3390/healthcare9060668

Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Chapter V: Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi I. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 2012 Apr;148(4):439-46. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1950

Rapp DA, Brenes GA, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Graham GF, Dailey M, Rapp SR. Anger and acne: implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care. *Br J Dermatol.* 2004 Jul;151(1):183-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06078.x.

Robert E, Bodin F, Paul C, Konstantinou MP, Gall Y, Grolleau JL, Laloze J, Chaput B. Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Ann Chir Plast Esthet.* 2017 Aug;62(4):274-294. doi: 10.1016/j.anplas.2017.03.012

Rostan, E. F., DeBuys, H. V., Madey, D. L., & Pinnell, S. R. (2002). Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *International Journal of Dermatology*, 41(9), 606–611. doi:10.1046/j.1365-4362.2002.01567.x

Schwartz JR, Marsh RG, Draelos ZD. Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg*. 2005 Jul;31(7 Pt 2):837-47; discussion 847. doi: 10.1111/j.1524-4725.2005.31729.

Searle T, Ali FR, Al-Niimi F. Zinc in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2022 Aug;33(5):2455-2458. doi: 10.1080/09546634.2022.2062282.

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. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02944.x.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Sivanand A, Gulliver WP, Josan CK, Alhusayen R, Fleming PJ. Weight Loss and Dietary Interventions for Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2020 Jan/Feb;24(1):64-72. doi: 10.1177/1203475419874412.

Tolino E, Skroza N, Mambrin A, Proietti I, Bernardini N, Balduzzi V, Marchesiello A, Di Fraia M, Michelini S, Potenza C. 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.

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. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7.

van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 28;2015(4):CD003262. doi: 10.1002/14651858.CD003262.pub5.

van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, Charland L. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019 Jul;181(1):65-79. doi: 10.1111/bjd.17590.

van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, Graber MA, Fedorowicz Z. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165(4):760-81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10473.x.

Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun*. 1995 Aug;63(8):3158-65. doi: 10.1128/iai.63.8.3158-3165.1995.

Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jan;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005.

Yee BE, Richards P, Sui JY, Marsch AF. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14252. doi: 10.1111/dth.14252

Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, Kimball AB, Kirby B, Martorell A, Podda M, Prens EP, Ring HC, Tzellos T, van der Zee HH, van Straalen KR, Vossen ARJV, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jan;33(1):19-31. doi: 10.1111/jdv.15233

7. Material Suplementar

ROBIS: Ferramenta para avaliar risco de viés em revisões sistemáticas

Fase 1: Avaliação da relevância

| Hendricks <i>et al.</i> (2021) | | |
|--|--|---|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne inversa. |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Intervenções não farmacológicas (perda de peso, suplementação de vitamina B12, vitamina D e zinco, e dieta evitando levedura de cerveja). |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Sem tratamento. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Avaliação quanto à evidência e eficácia de modalidades não farmacológicas no tratamento da HS, como: cuidados e higiene de feridas, modificações de estilo de vida e modificações alimentares (suplementação de zinco), e efeitos adversos. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Choi <i>et al.</i> (2020) | | |
|--|--|--|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Humanos com diagnóstico de acne inversa. |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Intervenções ou associações relacionadas à dieta em seres humanos com HS. |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Indivíduos saudáveis. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Avaliação da influência da dieta e da perda de peso na gravidade e no manejo da acne inversa; avaliação e comparação dos níveis séricos de zinco nesses pacientes vs grupo controle. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Sivanand et al. (2020) | | |
|--|--|---|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne inversa. |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Perda de peso, intervenções dietéticas e suplementos nutricionais (zinco oral). |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo ou sem tratamento. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Avaliação dos impactos das estratégias, perda de peso, intervenções dietéticas e suplementos nutricionais, no tratamento da acne inversa (avaliação da resposta clínica e das mudanças nas medidas de gravidade do HS e qualidade de vida do paciente). |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Zouboulis et al. (2019) | | |
|--|--|---|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Paciente com diagnóstico de acne inversa (diferentes estágios). |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Antiinflamatório oral gluconato de zinco, associado ao triclosan tópico, duas vezes ao dia. |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Sem tratamento. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Efeitos da suplementação de zinco, associado ao triclosan tópico, no tratamento e manejo da acne inversa. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Robert et al. (2017) | | |
|-----------------------------|--|--|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne | Pacientes com diagnóstico de acne inversa. |

| | | |
|--|--|--|
| | inversa e/ou acne rosacea. | |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Tratamentos não cirúrgicos para acne inversa. |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Sem tratamento. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Avaliar os efeitos dos tratamentos não cirúrgicos para hidradenite supurativa: melhora do estágio Hurley na acne inversa; Avaliação global do médico (PGA); Avaliação global do paciente (PaGA); Índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI); Escala visual analógica de intensidade da dor (EVA); Avaliação clínica do médico (PCA); e Índice de gravidade do HS (HSSI). |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Rambhatla et al. (2012) | | |
|--|--|--|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne inversa (grau leve a moderada). |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Suplementação oral de zinco. |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Sem tratamento. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Conhecimento dos métodos para tratamento da HS; avaliação do grau de evidência dos estudos, para recomendação dos métodos avaliados. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Podgórska et al. (2021) | | |
|--------------------------------|---|---|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne vulgar. |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis | Dieta, suplementação (zinco oral). |

| | | |
|--|--|--|
| | séricos de zinco. | |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo ou sem tratamento. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Efeitos da dieta/ingestão de nutrientes essenciais no desenvolvimento e curso da acne vulgar; avaliação da correlação entre a gravidade da acne e níveis de vitaminas e zinco. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Yee et al. (2020) | | |
|--|--|--|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne vulgaris. |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Terapia tópica e/ou sistêmica com preparações de zinco para tratamento da acne. |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo ou sem tratamento. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Avaliação dos níveis séricos de zinco e dos efeitos da terapia tópica e/ou sistêmica com zinco em pacientes com diagnóstico de acne vulgaris (melhora clínica, número médio de pápulas/pústulas e efeitos adversos). |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Cervantes et al. (2018) | | |
|--------------------------------|--|---|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne vulgar. |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Uso de formulações de zinco tópicas ou orais. |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo ou sem tratamento. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. | Avaliação do papel do zinco no tratamento da acne vulgar; avaliações quantitativas e qualitativas de lesões de acne, gravidade da doença e cicatrizes; e avaliação dos potenciais efeitos adversos. |

| | | |
|--|-----------------------|--|
| | indivíduos saudáveis. | |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Canavan et al. (2016) | | |
|--|--|--|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne vulgar. |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Tratamentos não antimicrobianos (tratamentos orais e tópicos, de modo isolado ou combinados – uso de zinco oral). |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Avaliação dos efeitos dos tratamentos não antimicrobianos para acne vulgaris, observando alteração na contagem total de lesões (TLC) e de lesões inflamatórias (ILC) e tolerabilidade do tratamento. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| van Zuuren et al. (2019) | | |
|--|--|---|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne rosácea (grau moderada a grave). |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Intervenções sistêmicas: antibióticos orais, combinações com tratamentos tópicos ou outros tratamentos sistêmicos (uso zinco oral). |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Avaliação quanto à eficácia e segurança dos tratamentos para a rosácea, baseando-se em evidências de abordagem quanto ao fenótipo. Demais desfechos: mudança na qualidade de vida, mudanças na gravidade e sintomas da rosácea, eventos adversos. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| McGregor et al. (2018) | | |
|--|--|--|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne rosácea, subtipo papulopustular (ou subtipo 2). |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Suplementação oral de zinco. |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Conhecimento sobre métodos de manejo adequado para o tratamento do subtipo papulopustular; avaliação da eficácia dos mesmos. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Fisk et al. (2015) | | |
|--|--|--|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne rosácea. |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | A intervenção incluiu um agente botânico (extrato vegetal, formulação fitoterápica, fitoquímicos e derivados vitamínicos). *Consumo do fitoquímico Nicomide® (comprimido oral de nicotinamida/zinco/cobre/folato) |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Sem tratamento. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Avaliação da mudança na gravidade dos sintomas da rosácea, eritema facial e a contagem de pápulas/pústulas. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| van Zuuren et al. (2015) | | |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de | Pacientes com diagnóstico de |

| | | |
|--|--|--|
| | acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | acne rosácea (grau moderada a grave). |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Intervenções sistêmicas: antibióticos orais, combinações com tratamentos tópicos ou outros tratamentos sistêmicos (uso oral de zinco). |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Avaliação quanto à eficácia e segurança dos tratamentos para a rosácea. Demais desfechos: mudança na qualidade de vida, mudanças na gravidade e sintomas da rosácea, eventos adversos. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| van Zuuren et al. (2011) | | |
|--|--|---|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de acne rosacea (diferentes graus da doença). |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | Qualquer tipo de intervenção usada para tratar a rosácea, isoladamente ou como uma intervenção combinada (uso oral de zinco). |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo ou tratamento ativo. |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Impacto na qualidade de vida e alterações avaliadas pelos participantes na gravidade da rosácea. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

| Dhaliwal et al. (2020) | | |
|-------------------------------|---|---|
| Categoria | Questão alvo da overview | Questão da revisão em análise |
| Pacientes/População: | Humanos com diagnóstico de acne vulgaris e/ou acne inversa e/ou acne rosacea. | Pacientes com diagnóstico de doenças inflamatórias da pele (acne vulgar, dermatite atópica, dermatite das fraldas, acne inversa, psoríase e rosácea). |
| Intervenção: | Suplementação oral de zinco | Ensaio examinando a |

| | | |
|--|--|---|
| | e/ou avaliação dos níveis séricos de zinco. | suplementação com zinco no tratamento de condições dermatológicas inflamatórias (acne vulgar, dermatite atópica, dermatite das fraldas, hidradenite supurativa, psoríase e rosácea) |
| Comparador: | Placebo ou sem tratamento. | Placebo ou antibióticos ou outras vitaminas |
| Desfecho: | Efeitos do tratamento (alívio nos sinais e sintomas, e na gravidade da doença, efeitos adversos); avaliação dos impactos na qualidade de vida dos pacientes; comparação do níveis séricos de zinco em indivíduos doentes vs. indivíduos saudáveis. | Efeitos da suplementação oral de zinco no tratamento de distúrbios dermatológicos. |
| A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? SIM. | | |

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 may be 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.

1. INTRODUCTION

Zinc plays an important role in the processes of cell division and growth, influencing the development and differentiation of the skin and mucous membranes [1–3]. Characterized by the presence of antioxidant and immunomodulatory properties, zinc also stands out for its antibacterial, anti-inflammatory and antiandrogenic effects, which help to promote healing and strengthen the immune system [4, 5]. These properties make zinc an attractive therapeutic option in the treatment of chronic pilosebaceous inflammatory skin disorders [6–8], especially acne vulgaris, acne inversa and acne rosacea.

Acne vulgaris has long been established as one of the most common dermatological diseases, affecting a high number of patients. Although of a lower incidence, acne inversa and acne rosacea are equally burdensome to the bearer. They can cause a heavy aesthetic and psychological burden, as well as bring negative social consequences [9], being commonly associated with clinical depression, anxiety, insecurity, among other symptoms, which negatively impact the individual's quality of life [10–12].

In view of the multifactorial etiologies on which these disorders are based, the adoption of a treatment that allows its safe and effective long-term maintenance is essential to the therapeutic plan. In this context, natural therapeutic approaches stand out, in particular oral zinc supplementation, which emerges as an important alternative for patients, not only for its low cost and efficacy, but also for the absence of systemic side effects that it presents [8].

Based on the aforementioned qualities, there are many studies dedicated to the use of zinc in the management of acne [6, 13–18]. Nevertheless, there are still few studies that assess the quality of the evidence. Thus, the present overview aims to critically evaluate the quality of review studies that analyzed the effects of oral zinc in the treatment and management of chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit, namely of the acne vulgaris, acne inversa and acne rosacea, through the application of robust and qualified tools, such as A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR-2), the Risk Of Bias In Systematic Reviews (ROBIS) and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Based on the analyses, we intend to assist health professionals in decision-making processes in functional therapeutic interventions that use oral zinc supplementation, hoping to promote greater safety and effectiveness in health care and, consequently, to optimize results, providing better quality of life for affected patients.

2. METODOLOGY

2.1. Protocol and Registration

This overview follows the guidelines described by the Cochrane Handbook [19] and the protocol was reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) [20]. The predetermined protocol was registered in the International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) database under the registration number CRD42022345337.

2.2. Search Strategy

In the databases PubMed, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library, a search was conducted for systematic reviews and meta-analyses published until September 2022. The descriptors and MeSH terms combined for search strategy were: ((acne OR "acne vulgaris" OR "suppurative hidradenitis" OR "hidradenitis, suppurative" OR "acne inversa" OR "inverse, acne" OR "acne rosacea" OR rosacea) AND zinc). No filtering or restriction as to language or publication date was used on the studies to be selected. References of all relevant reviews were peer-reviewed by querying and cross-referencing with database searches to avoid losing potential eligible studies.

2.3. Eligibility Criteria

The search included only systematic review articles, with or without meta-analysis, that dealt with human clinical trials. Inclusion criteria were: (1) articles that examined individuals diagnosed with acne vulgaris and/or acne inversa and/or acne rosacea; (2) articles that evaluated the effects of the oral use of zinc in the treatment and management of acne vulgaris and/or acne inversa and/or acne rosacea; (3) studies that evaluated the relationship between serum zinc levels in sick patients vs. healthy individuals; and (4) articles that were published with access in the form of full articles. The exclusion criteria followed were: (1) studies that only evaluated the effects of topical zinc for the treatment of acne; (2) use of an animal or in vitro model; (3) primary studies, book chapter, overview.

2.4. Studies selection

The selection process was conducted by two independent reviewers (IRM and KKP), with a third reviewer (LSF) to resolve any disagreements regarding the assessment of the reviewers. The selection of studies was carried out in a two-step process: the first phase consisted of reading the titles and abstracts of all references retrieved through the search strategy carried out in the electronic databases, moving to the second phase only the studies classified as potentially eligible; the second phase consisted of reading the full text, verifying whether the selected studies really fulfilled the inclusion criteria determined a priori. Systematic review articles that met the selection criteria were included in this overview. The reasons for exclusion in the second phase are presented in the flowchart, Fig. 1.

2.5. Data extraction

The data extraction was performed independently by the authors involved. The data was recorded in a Microsoft Excel® spreadsheet designed for the purpose. Constant meetings were held to maintain the analysis standard. In the pre-defined data extraction form, the main characteristics of systematic review/meta-analysis articles were collected, such as: reference of the review article (authors' name, article title, year of publication); protocol registration; design of original studies; number of original studies that evaluated the effect of oral zinc in the treatment of acne; systematic review objectives; skin disease evaluated in the original studies (acne vulgaris and/or acne inversa and/or acne rosacea); population characteristics of the original studies; intervention (dose of zinc administered, time of treatment and control used for comparison); main results of the original studies; criteria for evaluating the methodological quality and risk of bias of the original studies; Conclusion and limitations of the review article.

2.6. Assessment of the risk of bias

The authors independently assessed the risk of bias of the included systematic reviews by checking for concordance with the four domains of the ROBIS tool [21]. The first domain analyzes the eligibility criteria of the studies; the second analyzes the identification and selection process; the third analyzes the data collection and evaluation process of the studies; while the fourth, and last domain, analyzes the synthesis process and results of the studies. In the end, the systematic review or meta-analysis articles have the overall risk of bias classified as high risk, low risk, or nuclear.

2.7. Evaluation of methodological quality

The evaluation of methodological quality of the included systematic reviews was carried out by the authors independently, verifying compliance with the domains of the AMSTAR-2 tool [22]. The tool is an instrument composed of a 16-item checklist, which assesses the inclusion of the components of the PICO strategy (Population, Intervention, Comparison, Outcome) in the research questions and inclusion criteria for the review, compliance of the protocol defined a priori, the justification for choosing the study design, the use of a comprehensive search strategy, the selection of studies and duplicate data extraction, the presentation of the reference and justification for the excluded studies, the presentation of the characteristics of the studies included, the choice of technique for evaluating risk of bias in individual original studies, the report on the source of funding of the included studies, the methods for evaluating the statistical results and the impact of the risk of bias on the results of the meta-analysis, the consideration of the assessment of risk of bias in the interpretation and discussion of results, presentation regarding heterogeneity, investigation of publication bias and potential impact on the results and, finally, the report on the potential conflict of interest of the review authors. Domains 2, 4, 7, 9, 11, 13 and 15 are considered critical by the tool. The achievement of the overall confidence of the assessed systematic review is classified into four categories: critically low; low; moderate and high.

2.8. Assessment of the quality of evidence

To grade the quality of evidence of the analyzed outcomes, the GRADE tool was applied independently by the authors. According to the corresponding evaluation criteria, the quality of the evidence was further classified into four levels: high, moderate, low and very low GRADE quality [23].

3. RESULTS

3.1. Search Results and Literature Selection

According to the search strategy performed in the electronic databases, 5125 review articles were identified. After removing duplicates, triplicates, and quadruplicates, 4674 articles were

screened for titles and abstracts. Of these, 41 articles were read in full. After the exclusion of 25 articles that did not meet the inclusion criteria, 16 systematic reviews were included in the present overview [8, 24–38]. A flow chart detailing the process of study identification, screening, and inclusion is presented in Fig. 1.

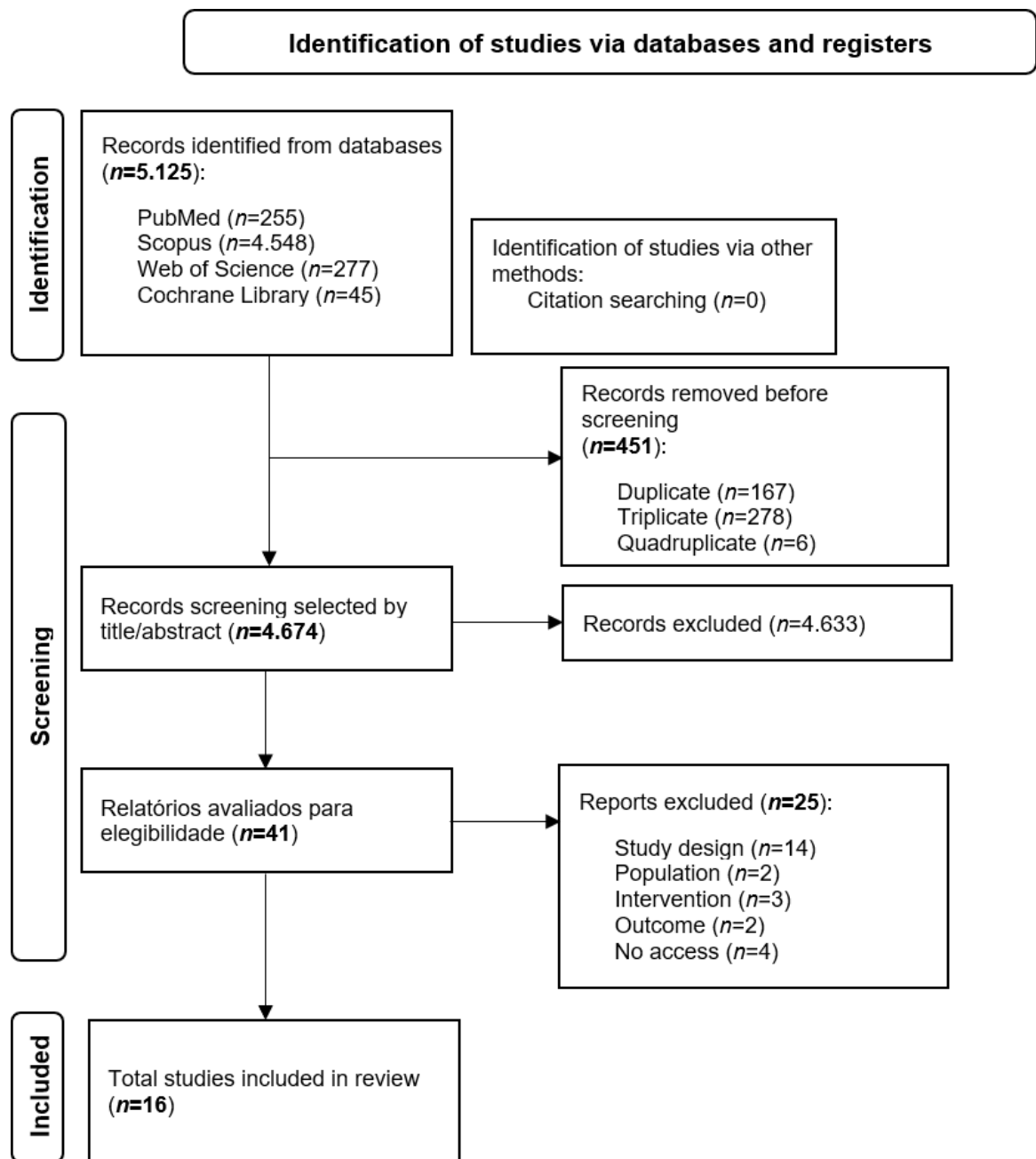


Fig. 1 PRISMA flow diagram of the study selection process

3.2. Characteristics of included studies

The main characteristics of the review studies included in this overview are described in Table 1. The sixteen included reviews were published between 2011 and 2021. Regarding the design of the original studies analyzed in the reviews, nine studies observed randomized clinical trials [8, 25, 27, 29, 30, 32, 34, 36, 38], ten addressed cohort studies [24–29, 31, 33, 35, 37], one case-control study [26], and one presented case report [8], totaling 48 RCT studies, 25 cohort studies, 1 case-control study, and 1 case report addressed in this overview. The total number of participants involved in the original studies was 2963 individuals, aged between 13 and 71 years, comprised the samples. The countries in which the systematic reviews were conducted were the United States [8, 24–27, 29, 32, 34, 35, 37], Canada [28], Germany [31], France [33], Poland [25], and the Netherlands [30, 36, 38]. Regarding skin disease diagnosis, six studies dealt with acne inversa [24, 26, 28, 31, 33, 37], four with acne vulgaris [8, 25, 29, 34], five on rosacea [30, 32, 35, 36, 38], and one study addressed all three types of diagnosis [27]. The oral zinc supplement forms used in the disease management interventions were: zinc gluconate [8, 24–29, 31, 33, 37], zinc sulfate [8, 27, 29, 30, 32, 34, 36, 38], zinc oxide [8, 25], and zinc [35], with intake doses ranging from 5 to 600 mg per day. Also, three reviews presented the findings of comparing serum levels in patients diagnosed with acne vs. healthy individuals [25, 26, 29]. With regard to reporting on the methodological tool used to assess the methodological quality, risk of bias, and quality of evidence of the original articles, eleven reviews performed such analyses [24, 27, 28, 30–33, 35–38], and five did not [8, 25, 26, 29, 34].

3.3. Results of the evaluation of the risk of bias among studies

The results of the individual assessment regarding the risk of bias of the review studies included in the present overview are presented in Table 2 and in the graphic representation in Fig. 2. The final phase considered the general risk of bias of the articles as 44% of low risk of bias [27, 28, 30, 31, 36–38] and 25% high risk of bias [8, 25, 29, 34]. The main reason for the risks of bias observed in the reviews was the failure of the process of assessing the risk of bias and methodological quality, as well as the process of synthesizing and presenting the results regarding biases in the primary studies.

Table 1 Characteristics of the reviews included

| Reference | No of original studies on oral zinc and acne | Design of original studies | Objective of the review | Population | Intervention (dose and duration) | Control | Main Outcomes |
|--|--|---|---|--|---|--|--|
| Acne inversa (hidradenitis suppurativa) | | | | | | | |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) [24] | Of the 23 articles included in the review, 2 articles presented the effects of oral zinc in the treatment of acne inversa. | (i e ii) Cohort pilot trial (n=2). | To evaluate the non-pharmacological modalities used in the treatment of acne inversa. | (i) 22 French patients, 15 female and 7 male (18-71 years), Hurley stage I/II (mild-to-moderate) of acne inversa. (ii) 66 German patients, 48 female and 18 male (28-50 years), Hurley stage I/II. | (i) consumption of oral zinc gluconate 90mg/day (6 capsules of 15mg of zinc, Rubozinc®). Decreased dose by 15mg every 2 months if partial or complete remission. Duration of intervention not reported. (ii) consumption of oral zinc gluconate 90 mg/day (15 mg Zink®) + 2% topical Triclosan (formulated in Sebexol® basic), 2x/day, for 12 weeks. | (i e ii) no intervention. | (i) 14 of 22 patients obtained PR and 8 obtained CR of HS lesions. Four patients complained of gastrointestinal disorders (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal distension). (ii) significant improvement was observed in mHSS (p < 0.0001) and DLQI (P=0.0386), and a decrease in the number of inflammatory nodules, new flares, and erythema. Twelve participants complained of gastrointestinal disorders (nausea, abdominal pain). Only 54 patients completed the study. |
| Choi <i>et al.</i> (2020) [26] | Of the 25 articles included in the review, 3 articles presented the effects of oral zinc in the treatment of acne inversa. | (i) Case-control (n=1). (ii e iii) Cohort pilot trial (n=2). | To investigate the influence of weight loss and dietary intake on the severity and treatment of acne inversa. | (i) 244 Spanish patients, 123 female and 121 male (18-65 years), Hurley stage II/III (moderate-to-severe). (ii) 66 German patients, 48 female and 18 male (28-50 years), Hurley stage I/II. (iii) 22 French patients, 15 female and 7 male (18-71 years), Hurley stage I/II. | (i) 122 patients assessed the degree of zinc deficiency (comparing serum zinc levels with the healthy controls) from blood tests ordered in routine clinical practice. (ii) consumption of oral zinc gluconate 90 mg/day (15mg Zink®) + 2% topical Triclosan (formulated in Sebexol® basic), 2x/day, for 12 weeks. (iii) consumption of 6 oral zinc gluconate capsules, 90 mg/day. Duration of intervention not reported. | (i) 122 healthy controls. (ii e iii) no intervention. | (i) a prevalence of low serum zinc levels ($\leq 83.3 \mu\text{g/dl}$) was observed in patients with acne inversa, compared to healthy controls (OR 6.7 (2.6–17.4), $P < 0.001$). Lower serum zinc levels were also associated with more severe disease stages (Hurley III) (OR 4.4 (1.9–9.9), $P < 0.001$). (ii) mHSS and DLQI values improved significantly ($P < 0.0001$ and $P = 0.0386$), and the number of inflammatory nodules decreased (from 7.3 to 5, $P < 0.001$) after 3 months of treatment. Fistula count and visual analogue scale score showed no significant difference. Twelve participants experienced adverse effects and 54 completed the study. (iii) significant improvement was observed in mHSS and DLQI, as well as clinical response in all patients |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|---------------------------|--|--|---|------------------|--|
| | | | | | | | (36% CR and 64% PR); 4 patients reported gastrointestinal symptoms. |
| Sivanand <i>et al.</i> (2020) [28] | Of the 9 articles included in the review, 1 article presented the effects of oral zinc in the treatment of acne inversa. | Cohort pilot trial (n=1). | To assess the impacts of weight loss, dietary interventions and nutritional supplements in the treatment and the severity of acne inversa. | Twenty-two French patients, 15 female and 7 male (18-71 years), Hurley stage I/II. | Oral zinc gluconate capsules (Rubozinc®), 90 mg/day initially; if partial or complete remission, the dose was decreased by 15 mg every 2 months. Duration of intervention not reported. | No intervention. | Clinical response was observed in all study participants. In 36% of the participants there was CR. When treatment was reduced, relapses occurred at 30-60 mg daily doses, and recurrence disappeared with increasing dose. Moreover, in 64% of patients RP was observed. Regarding adverse effects, 18% of patients complained of digestive symptoms. |
| Zouboulis <i>et al.</i> (2019) [31] | Of the 171 articles included in the review, 1 article presented the effects of oral zinc in the treatment of acne inversa. | Cohort pilot trial (n=1). | To develop international consensus recommendations for the treatment and management of patients with acne inversa. | Sixty-six German patients, 48 female and 18 male (28-50 years), Hurley stage I/II. | Oral zinc gluconate capsules, 90 mg/day (15mg Zink®) + Topical triclosan 2% (formulated in Sebexol® basic), 2x/day, for 12 weeks. | No intervention. | Was observed a significant improvement in mHSS, number of inflammatory nodules, frequency of new flares and erythema, and DLQI score after 3 months of therapy. The fistula count and visual analogue scale score showed no significant difference. Furthermore, 22.2% of the participants reported adverse effects, most of them abdominal pain and nausea. Only 54 patients completed the study. |
| Robert <i>et al.</i> (2017) [33] | Of the 64 articles included in the review, 1 article presented the effects of oral zinc in the treatment of acne inversa. | Cohort pilot trial (n=1). | To perform a synthesized analysis of the currently available non-surgical procedures for the treatment of acne inversa. | Twenty-two French patients, 15 female and 7 male (18-71 years), Hurley stage I/II. | Oral zinc gluconate 90 mg/day (6 capsules of 15 mg zinc, Rubozinc®), with dose reduced by 15 mg every 2 months if PR or CR. Duration of intervention not reported. | No intervention. | Of the 22 patients, 64% achieved PR and 36% experienced CR from HS lesions. Regarding adverse effects, 18% of patients complained of digestive symptoms. |
| Rambhatla <i>et al.</i> (2012) [37] | Of the 72 articles included in the review, 1 article presented the | Cohort pilot trial (n=1). | To evaluate the effectiveness of various treatment modalities for acne inversa and establish recommendations on | Twenty-two French patients, 15 female and 7 male (18-71 years), Hurley stage I/II. | Oral zinc gluconate 90 mg/day (6 capsules of 15 mg zinc, Rubozinc®), with dose reduced by 15 mg every 2 months if PR or CR. Duration of intervention not reported. | No intervention. | Clinical response was observed in all 22 participants, with 8 CR and 14 PR; 4 patients reported adverse effects, with emphasis on gastrointestinal symptoms. |

| | effects of oral zinc in the treatment of acne inversa. | | their appropriate management. | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|--|
| Acne vulgaris | | | | | | | |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) [25] | Of the 15 articles included in the review, 3 articles presented the effects of oral zinc in the treatment of acne vulgaris. | (i) RCT (n=1). (ii) Multicenter prospective study (n=1). (iii) Observational study (n=1). | To present the effect of basic nutrient intake on the exacerbation or alleviation of the lesions caused by acne vulgaris. | (i) 164 Filipino patients, 80 female and 84 male (13-25 years), diagnosed with mild to moderate acne. (ii) 235 patients diagnosed with inflammatory acne vulgaris. (iii) 150 Turkish patients, 105 female and 45 male (19-40 years), diagnosed with mild to very severe acne. | (i) 82 patients took capsules containing: lactoferrin (100 mg), vitamin E (11 IU, as α -tocopherol) and zinc (5 mg, as zinc gluconate) (LEZ) (Lactezin®), 2x/day, for 12 weeks. (ii) consumption (addition) of 1 to 4 tablets of NicAzal (nicotinamide, azelaic acid, zinc, pyridoxine, copper, folic acid) to the current acne treatment regimen, 1x/day, for 8 weeks. (iii) patients were evaluated according to the GAGS and grouped into group 1 (n=33), patients with mild to moderate disease, and group 2 (n=61), patients with severe to very severe acne. Venous blood samples after 12-14h of fastening were collected to assess plasma concentrations of vitamin A and E and serum zinc levels. | (i) 82 subjects receiving placebo capsules containing starch, 2x/day. (ii) no intervention. (iii) 56 healthy subjects, without treatment. | (i) the LEZ treatment group showed a significant reduction in the total number of lesions in just 2 weeks (14.5%, $P = 0.0120$), maximal reduction of comedones and inflammatory changes at week 10 (44%, $P < 0.0001$), and reduction in sebum levels at week 12 (6.2%, $P = 0.0310$), compared to the placebo group. (ii) significant improvement in acne severity and overall appearance was observed when NicAzal was added to their existing treatment regimen. By the end of week 8, 88% of patients experienced a visible reduction in inflammatory lesions and 81% of patients rated their skin appearance as moderately or much better compared to baseline. (iii) patients diagnosed with acne vulgaris (groups 1 and 2) had significantly lower serum zinc concentrations ($62.15 \pm 18.1 \mu\text{mol/L}$) compared to the control group ($81.57 \pm 20.4 \mu\text{mol/L}$), and a negative correlation between acne severity and zinc was observed (serum zinc level was significantly lower in group 2 than in group 1). |
| Yee <i>et al.</i> (2020) [29] | Of the 25 articles included in the review, (i) 7 articles presented the | RCT (n=8) and observational study (n=11). | To assess the clinical efficacy of therapy with zinc preparations in the treatment of acne vulgaris and to | (i) the minimum number of participants was 22 and the maximum number was 332 in the studies. Total of 654 participants. | (i) oral formulations: zinc sulfate (evaluated in 5 articles) or zinc gluconate (n=2 articles), doses ranging from 137 to 300 mg, and consumption 2 to 3x/day. | (i) of the 654 participants, 328 control subjects received: either placebo (assessed in 6 articles), or | (i) when combining the 7 studies on the efficacy of treatments using oral zinc formulations, it was observed that SMD of the number of papules were significant after treatment in 0.834 (95% CI 0.101-1.567, $P = 0.026$). The |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|---|-----------------------------------|--|--|---|---|--|
| | effects of oral zinc formulations on treatment and (ii) 12 provided data on the mean serum zinc levels of patients with acne vulgaris. | | determine the risks associated with zinc therapy for acne. Also, to determine whether mean serum zinc levels are lower in patients diagnosed with acne. | (ii) the minimum number of participants was 50 and the maximum number was 200 in the studies. Total of 1,353 participants. | Minimum time 3 and maximum 12 weeks of intervention. (ii) methods used to determine mean serum zinc levels: atomic absorption spectrophotometric (n=9 articles), colorimetric method (n=2), and spectrophotometric dithizone (n=1). | minocycline 100mg/day (n=1 article). (ii) of 1,353 participants, 608 healthy subjects were used as controls (n=12 articles). | clinical improvement rate had a combined OR of 3.489 (95% CI 1.048-11.617, P = 0.042) in interventions less than 12 weeks, favoring oral zinc over comparators. In the analysis of the number of pustules, after treatment, an MDS of 0.252 (95% CI -0.219-0.722, P = 0.294) was observed in the “oral zinc” group vs. “placebo” comparators, showing no significant difference. (ii) when the 12 studies were combined, a mean baseline serum zinc level of $96.308 \pm 4.053 \mu\text{g/dL}$ was observed in the “acne” group and $102.442 \pm 3.744 \mu\text{g/dL}$ in the “control” group, with the corresponding mean difference of $-12.292 \mu\text{g/dL}$ (95% CI -24.098 to -0.486, P = 0.041) in serum zinc level for acne vs. the controls. |
| Cervantes <i>et al.</i> (2018) [8] | Of the 32 articles included in the review, 18 articles presented the effects of oral zinc formulations in the treatment of acne vulgaris. | RCT (n=17) and case report (n=1). | To examine the role of zinc in the treatment of acne vulgaris, even as to assess the efficacy and side effect profiles of the various zinc formulations used in the treatment. | The minimum number of participants was 30 and maximum 332 in the primary studies. Total of 1,414 participants. | (i) treatment containing zinc as a single agent (evaluated in 11 articles): zinc sulfate, zinc gluconate, zinc sulfate monohydrate, doses ranging from 60 to 600 mg and intake 1 to 3x/day. (ii) treatment containing zinc with other components (evaluated in 2 articles): NicAzel® (Zn oxide 10 mg), intake 1x/day; and APC complex™ (zinc complex linked to metonin), 3x/day. (iii) zinc compared with other treatment modalities (evaluated in 5 articles): zinc/zinc sulfate/zinc gluconate complex vs. tetracycline hydrochloride/oxytetracycline/vit.A/minocycline/vit.A palmitate, zinc doses ranging | Consumption of placebo (evaluated in 10 articles) and no intervention (n=8 articles). | (i) among the studies that analyzed zinc as a single agent, it was observed in 8/11 articles that zinc was an effective treatment for acne vulgaris, and in 5 articles there was a statistically significant improvement compared to controls; 9/11 studies reported some type of adverse effect secondary to zinc treatment. (ii) in combination treatments with zinc, consumption of NicAzel® demonstrated a significant improvement in all study outcomes compared to their baseline; while the consumption of APC complex™, there was a significant improvement in the global acne count, inflammatory counts, closed comedone count and in the general assessment of acne severity. (iii) in studies that analyzed zinc compared to other treatments, it was observed that the oral zinc compound |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|---|---|---|--|
| | | | | | from 45 to 200 mg, and intake from 1 to 3x/day. The intervention period of the studies included in the review ranged from 6 weeks to 12 months. | | had better outcomes when compared to the oral tetracycline and vitamin A intervention; when compared with oral oxytetracycline, there was no significant difference after zinc treatment. When compared to oral minocycline, although both significantly improved acne, minocycline proved to be significantly better than zinc. |
| Canavan <i>et al.</i> (2016) [34] | Of the 57 articles included in the review, 1 article presented the effects of oral zinc in the treatment of acne vulgaris. | Randomized control trial (n=1). | To investigate non-antimicrobial treatments for patients with acne vulgaris, highlighting the appropriate use of these treatments as alternatives to long courses of systemic antibiotics. | Fifty-two American patients, 28 female and 24 male (14-25 years), with mild-to-moderate facial acne vulgaris. | Twenty-eight participants took oral zinc sulfate (Orazinc) 220 mg capsules, 3x/day, with food for 12 weeks. | Twenty-four participants took placebo (similar pink capsule containing lactose, cornstarch and magnesium stearate), 3x/day. | Forty patients (18 zinc group, 22 placebo group) completed the study. Oral zinc sulfate treatment demonstrated a 37% decrease in pustule counts in the zinc group vs. no change in the placebo group after the 12-week intervention; for all other measures of analysis there was no significant difference between the groups. Gastrointestinal side effects were observed in the zinc group, in which 11 participants complained of nausea, vomiting or diarrhea and 6 withdrew from the study because they could not tolerate the symptoms; compared to the placebo group, 6 patients withdrew from the study due to worsening of acne. |

Acne rosacea

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|--|---|--|--|--|
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) [30] | Of the 152 articles included in the review, 2 articles presented the effects of oral zinc in the treatment of rosacea. | Randomized control trial (n=2). | To examine the different management options and determine the most effective strategies for treating rosacea, based on evidence with the new phenotype approach. | (i) 53 American participants, 39 female and 14 male (mean age 47.3 years), with papulopustular rosacea (subtype 2). (ii) 25 Iraqi participants, 16 female and 9 male (mean age 48.2 years), with different degrees of rosacea. | (i) 27 participants took 220 mg zinc sulfate capsules, 2x/day, for 3 months. (ii) 25 participants took 100 mg zinc sulfate capsules, 3x/day, for 3 months (3 months intervention + 3 months placebo). | (i) 26 participants took placebo capsules, 2x/day. (ii) the same 25 participants took placebo, 3x/day, for 3 months (after cross-over). | (i) there were no statistically significant differences for any outcome between the two groups (zinc vs. control). (ii) zinc sulfate demonstrated efficacy for rosacea, the PGA score in the zinc sulfate group decreased from 8 (SD 2.0) at baseline to 1.6 (no SD provided), vs. placebo group increased from 7 (SD 1.3) at baseline to 7.6 (no SD provided). |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|--|---|--|--|--|

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---|---|--|--|---|
| McGregor <i>et al.</i> (2018) [32] | Of the 36 articles included in the review, 1 article presented the effects of oral zinc in the treatment of acne rosacea. | Randomized control trial (n=1). | To review and provide evidence-based recommendations on appropriate management for the treatment of papulopustular subtype of rosacea. | Fifty-three American participants, 39 female and 14 men (mean age 47.3 years), with papulopustular rosacea. | Twenty-seven participants took 220 mg zinc sulfate capsules, 2x/day, for 3 months. | Twenty-six participants took placebo capsules, 2x/day. | In both groups there was improvement in rosacea severity scores during the study period. However, there were no differences in the magnitude of improvement (0.57-point difference in mean rosacea severity scores, P=0.284). At follow-up, 30% of the zinc group vs. 28% of the placebo group reported improvement in rosacea, suggesting no significant difference in self-reported rates of improvement in rosacea between the two groups (95% CI -33.6, 28.8, P = 1.00). For adverse effects, 63% in the zinc group vs. 56% in the placebo group reported some type of symptom. |
| Fisk <i>et al.</i> (2015) [35] | Of the 13 articles included in the review, 1 article presented the effects of oral zinc in the treatment of acne rosacea | Multicenter prospective study (n=1). | To evaluate the use of botanical agents (plant extract, herbal formulation, phytochemicals and vitamin derivatives) for the treatment of rosacea. | One hundred and ninety-eight patients diagnosed with acne vulgaris and/or rosacea (49 individuals diagnosed with acne rosacea). | Forty-nine participants used the phytochemical Nicomide® (Nic/Zn), an oral tablet composed of: nicotinamide 750 mg, zinc 25 mg, copper 1.5 mg and folic acid 500 µg, for 8 weeks. | No intervention. | After 8 weeks of Nic/Zn use, a significant reduction in inflammatory lesions was observed in patients in the rosacea subgroup; 75% reported that the appearance of lesions changed to 'moderately' or 'much better' and 82% of participants considered Nic/Zn tablets effective or superior to previously tested antibiotics. Finally, when an oral antibiotic was added to the Nic/Zn supplement, there was no significant improvement in treatment outcomes. |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2015) [36] | Of the 106 articles included in the review, 2 articles presented the effects of oral zinc in the treatment of rosacea. | Randomized control trial (n=2). | To evaluate the effectiveness and safety of treatments for rosacea. | (i) 53 American participants, 39 female and 14 male (mean age 47.3 years), with papulopustular rosacea. (ii) 25 Iraqi participants, 16 female and 9 male (mean age 48.2 years), with different degrees of rosacea. | (i) 27 participants took 220 mg zinc sulfate capsules, 2x/day, for 3 months. (ii) 25 participants took 100 mg zinc sulfate capsules, 3x/day, for 3 months (3 months intervention + 3 months placebo). | (i) 26 participants took placebo capsules, 2x/day. (ii) the same 25 participants took placebo, 3x/day, for 3 months (after cross-over). | (i) there were no statistically significant differences for any outcome between the two groups (zinc vs. control). In the evaluation of RosaQoL, the baseline value for the group treated with zinc sulfate went from 3.10 to 2.90, while for the placebo group it went from 3.29 to 2.99, after three months of intervention. (ii) zinc sulfate was effective for rosacea. The physician's global |

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|---|--|--|---|--|
| van Zuuren <i>et al.</i> (2011) [38] | Of the 58 articles included in the review, 1 article presented the effects of oral zinc in the treatment of rosacea. | Randomized control trial (n=1). | To assess efficacy and safety of management options and determine treatment strategy for rosacea. | Twenty-five Iraqi participants, 16 female and 9 male (mean age 48.2 years), with different degrees of rosacea. | Twenty-five participants took 100 mg zinc sulfate capsules, 3x/day, for 3 months (3 months intervention + 3 months placebo). | The same 25 participants took placebo, 3x/day, for 3 months (after cross-over). | assessment score in the zinc sulfate group decreased from 8 at baseline to 1.6, while in the placebo group there was an increase of 7 at baseline base for 7.6. Lesions and erythema demonstrated a statistically significant decrease in zinc sulfate treatment, but not in the placebo group. No major side effects were reported other than mild gastric discomfort in three patients who were using zinc sulfate. |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|---|--|--|---|--|

Acne inversa, acne vulgaris e acne rosacea

| | | | | | | | |
|------------------------------------|--|--|--|---|---|---|--|
| Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) [27] | Of the 22 articles included in the review, 14 articles presented the effects of oral zinc in the treatment of acne vulgaris, 3 articles presented the effects of acne inversa and 1 article presented the effects of acne rosacea. | RCT (n=15) and prospective cohort study (n=3). | To determine the effect of zinc supplementation on inflammatory dermatological conditions. | (i) a total of 1,170 participants in the studies on acne vulgaris. (ii) a total of 100 participants in the studies on acne inversa. (iii) 44 participants diagnosed with rosacea. | (i) of the 14 studies evaluated of acne vulgaris, 1 study used zinc sulfate/citrate complex, 3 studies used zinc gluconate, and 10 studies used zinc sulfate/sulfate heptahydrate. The dose of elemental zinc consumed ranged from 45 to 135 mg/day. The duration of the intervention varied, from a minimum of 4 to a maximum of 12 weeks. (ii) of the 3 articles that evaluated the impact of oral zinc supplementation in adults with HS, 1 evaluated the effects of oral zinc gluconate combined with topical triclosan, 1 used oral zinc gluconate alone, and 1 examined the effects of zinc in inflammatory skin markers. The dosage ranged from 15 to 90 mg/day of zinc gluconate and the duration of the | (i) 9 articles compared zinc with placebo, 3 compared zinc with an antibiotic, 1 compared a constant zinc regimen with a zinc loading dose regimen, and 1 studied the comparison of the effect of zinc in people with acne vs. healthy control group. (ii) no intervention. (iii): 22 participants received placebo capsules, 2x/day. | (i) in different studies, a significantly greater reduction in acne, comedones and lesions was observed in the zinc group, however, when compared to antibiotics, there was a greater improvement in this second group. Studies evaluating zinc in acne patients vs. healthy controls, plasma zinc was found to be significantly lower in acne patients than in healthy participants and increased in both groups after supplementation. (ii) a decrease in disease severity, erythema extension and number of inflammatory nodules was observed when the combination of zinc gluconate + topical triclosan 2% was administered, however, there was no significant difference in the number of fistulas or in the intensity of pain. When oral zinc gluconate was administered alone, 63.6% of patients had RP and 36% had CR. Furthermore, it has been suggested |
|------------------------------------|--|--|--|---|---|---|--|

intervention ranged from a minimum of 3 to a maximum of 4 months in duration.
(iii) 22 patients with rosacea took 220 mg of oral zinc sulfate, 2x/day, for 3 months.

that zinc gluconate treatment is dose-dependent.
(iii) rosacea severity scores improved, but no significant difference between zinc vs. placebo ($p = 0.284$). There was no significant difference in mean QoL scores in zinc treatment ($p=0.525$). Adverse effects observed were slightly greater, but statistically insignificant, in the zinc group.

HS: Hidradenitis suppurativa; **RC:** Complete Remission; **PR:** Partial Remission; **mHSS:** Modified Hidradenitis Suppurativa Score; **DLQI:** Dermatology Life Quality Index; **RosaQoL:** *Rosacea Quality of Life Index* (questionnaire designed specifically for rosacea that indicates the disease's impact on the lives of affected patients); **PGA:** Physician Global Assessment (a scoring system used to assess disease severity); **Nic/Zn:** Nicotinamide/Zinc; **RCT:** Randomized Control Trial; **GAGS:** *Global Acne Grading System* (for assessment of acne severity); **SMD:** standardized mean difference; **OR:** odds ratio.

Table 2 Tabular presentation of risk of bias of included reviews

| Review | Phase 2 | | | | Phase 3 |
|--------------------------------------|-------------------------------|--|--|---------------------------|----------------------------|
| | 1. Study eligibility criteria | 2. Identification and selection of studies | 3. Data collection and study appraisal | 4. Synthesis and findings | Risk of bias in the review |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) [24] | 😊 | 😊 | ? | ? | ? |
| Choi <i>et al.</i> (2020) [26] | 😊 | 😊 | ? | ? | ? |
| Sivanand <i>et al.</i> (2020) [28] | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Zouboulis <i>et al.</i> (2019) [31] | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Robert <i>et al.</i> (2017) [33] | 😊 | ? | ? | 😊 | ? |
| Rambhatla <i>et al.</i> (2012) [37] | 😊 | 😊 | ? | 😊 | 😊 |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) [25] | 😊 | ? | 😞 | 😞 | 😞 |
| Yee <i>et al.</i> (2020) [29] | 😊 | 😊 | 😞 | 😞 | 😞 |
| Cervantes <i>et al.</i> (2018) [8] | 😊 | ? | 😞 | 😞 | 😞 |
| Canavan <i>et al.</i> (2016) [34] | 😊 | ? | 😞 | 😞 | 😞 |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) [30] | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| McGregor <i>et al.</i> (2018) [32] | 😊 | 😊 | ? | ? | ? |
| Fisk <i>et al.</i> (2015) [35] | 😊 | ? | ? | 😊 | ? |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2015) [36] | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2011) [38] | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |
| Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) [27] | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 | 😊 |

😊 : low risk; 😞: high risk; ?: unclear risk.

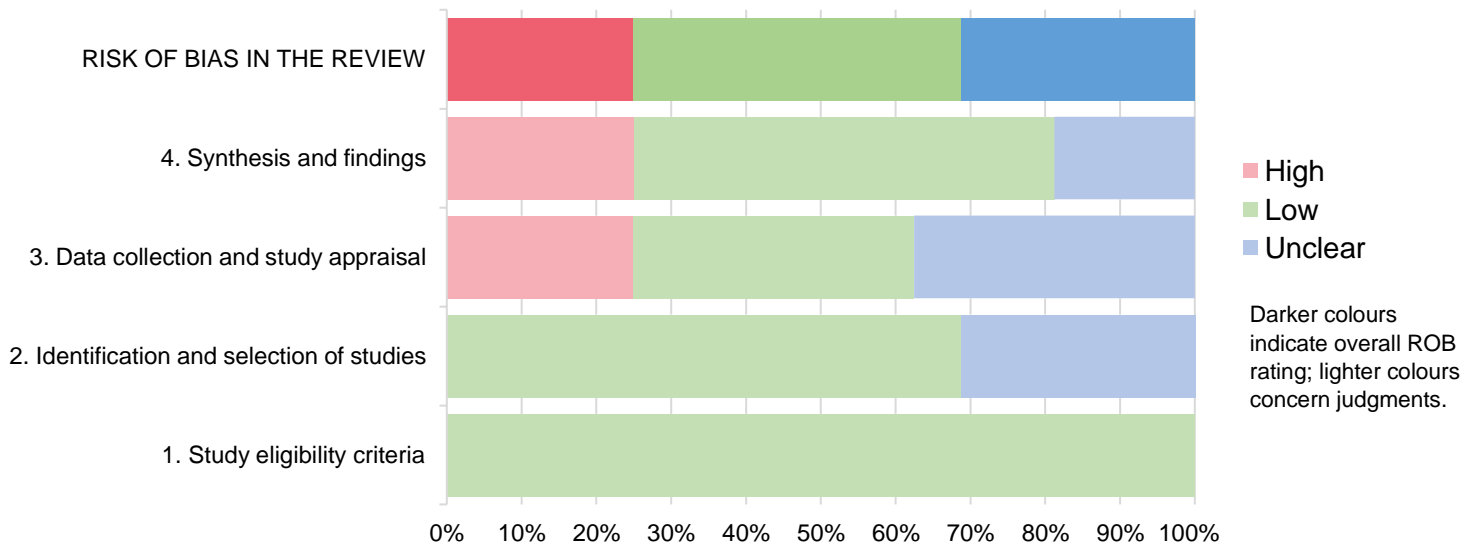


Fig. 2 Graphical presentation of risk of bias of included reviews

3.4. Results of the evaluation of the methodological quality of the studies

The results of the judgments of the AMSTAR-2 tool items are shown in the graphical representation, Fig. 3. The individual judgment of each review article is presented in Table 3. The overall confidence in the results of the included reviews was rated as high in 44% of the articles [27, 28, 30, 31, 36–38], moderated in 25% [24, 32, 33, 35] and critically low in 31% [8, 25, 26, 29, 34]. All review articles used satisfactory techniques for including the PICO question in their inclusion criteria and research question. Two reviews showed that they did not use a comprehensive literature search strategy [25, 34], performing their searches in only one electronic database, which consequently limited the number of findings for potential eligible studies. One review did not provide a list of excluded studies and justification for exclusion [8]. Three reviews did not use a satisfactory technique for assessing risk of bias in the individual studies that were included in the review [8, 25, 34]. Five reviews did not explain the risk of bias of the individual studies when interpreting or discussing the review results [8, 25, 26, 29, 34]. When quantitative synthesis, two reviews did not conduct an adequate investigation of publication bias nor discuss its probable impact on the review results [26, 29].

Table 3 Overall confidence for AMSTAR-2 items. Results of methodological quality assessment by AMSTAR-2 of 16 review articles

| Reference | Item AMSTAR-2 | | | | | | | | | | | | | | | | Overall Confidence |
|-------------------------------------|---------------|----|---|----|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) [24] | Y | PY | Y | Y | N | N | PY | Y | PY | N | NA | NA | Y | Y | NA | Y | Moderate |
| Choi <i>et al.</i> (2020) [26] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | PY | N | Y | Y | N | Y | N | Y | Critically low |
| Sivanand <i>et al.</i> (2020) [28] | Y | PY | Y | Y | Y | Y | PY | Y | Y | N | NA | NA | Y | Y | NA | Y | High |
| Zouboulis <i>et al.</i> (2019) [31] | Y | PY | Y | Y | Y | Y | PY | Y | PY | N | NA | NA | Y | Y | NA | Y | High |
| Robert <i>et al.</i> (2017) [33] | Y | PY | Y | PY | N | N | PY | Y | PY | N | NA | NA | Y | Y | NA | Y | Moderate |
| Rambhatla <i>et al.</i> (2012) [37] | Y | PY | Y | Y | Y | Y | PY | Y | PY | N | NA | NA | Y | Y | NA | Y | Alta |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) [25] | Y | N | N | N | N | N | PY | Y | N | N | NA | NA | N | Y | NA | Y | Critically low |
| Yee <i>et al.</i> (2020) [29] | Y | PY | Y | Y | Y | Y | PY | Y | PY | N | Y | Y | N | Y | N | Y | Critically low |
| Cervantes <i>et al.</i> (2018) [8] | Y | PY | Y | PY | Y | Y | N | Y | N | N | NA | NA | N | N | NA | Y | Critically low |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|----|---|---|---|---|----|---|----|---|----|----|---|---|----|---|----------------|
| Canavan <i>et al.</i> (2016) [34] | Y | PY | Y | N | N | N | PY | Y | N | N | NA | NA | N | N | NA | Y | Critically low |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) [30] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | NA | NA | Y | Y | NA | Y | High |
| McGregor <i>et al.</i> (2018) [32] | Y | PY | Y | Y | N | N | Y | Y | PY | N | NA | NA | Y | Y | NA | Y | Moderate |
| Fisk <i>et al.</i> (2015) [35] | Y | PY | Y | Y | N | N | PY | Y | PY | N | NA | NA | Y | Y | NA | Y | Moderate |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2015) [36] | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | NA | NA | Y | Y | NA | Y | High |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2011) [38] | Y | PY | Y | Y | Y | Y | PY | Y | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | High |
| Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) [27] | Y | PY | Y | Y | Y | Y | Y | Y | PY | N | NA | NA | Y | Y | NA | Y | High |

Y: yes; PY: partial yes; N: no; NA: not applicable (not conduct meta-analysis).

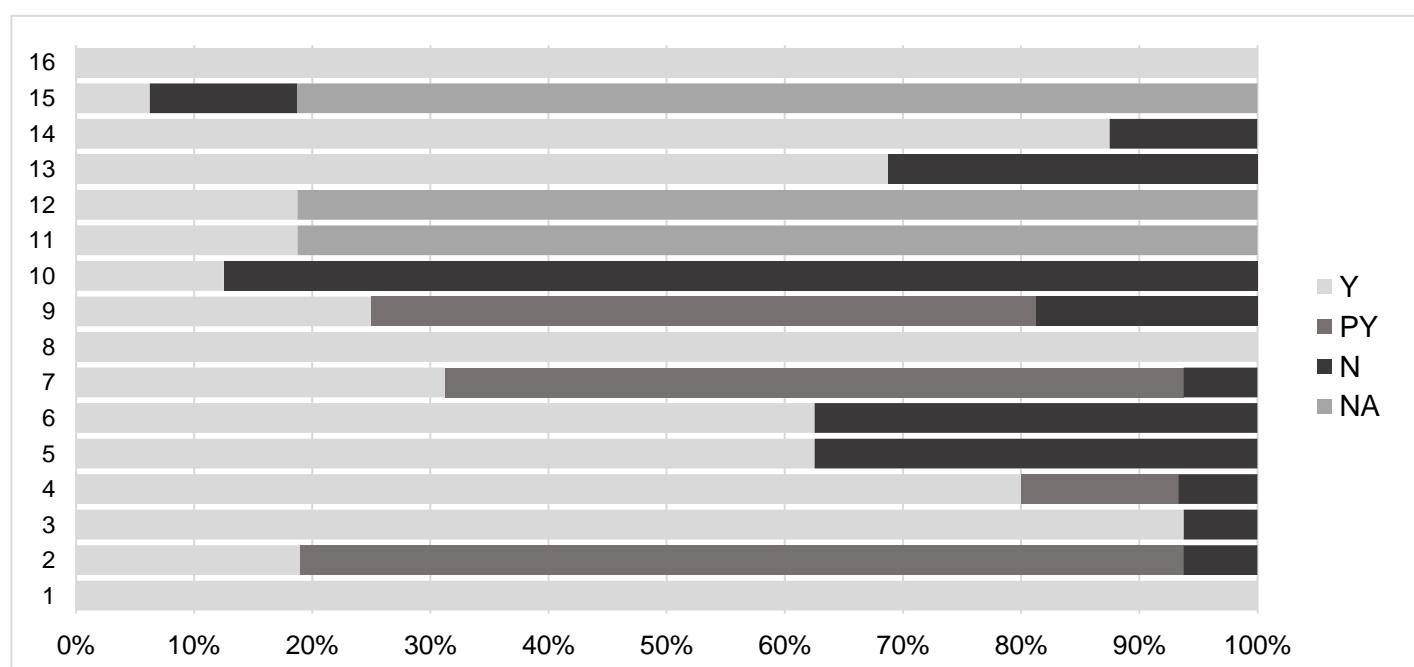


Fig. 3 Graphical presentation of methodological quality according to the 16 items of AMSTAR-2




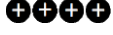


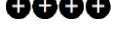
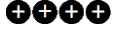
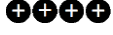
3.5. Results of the evaluation of the quality of the evidence among the studies

The evaluation of the quality of the evidence of the sixteen included reviews was divided into a summary of the results, presented in Table 4, and an evaluation of the quality of the findings, seen in Table 5. The recommendation of the quality of the analyzed outcomes presented a low or moderate level of evidence. Studies such as those by Hendricks *et al.* [24], Podgórska *et al.* [25], Cervantes *et al.* [8], Choi *et al.* [26], Yee *et al.* [29], McGregor *et al.* [32], Robert *et al.*

[33], Canavan et al. [34] and Fisk et al. [35], presented some type of methodological limitation, compromising their level of evidence.

Table 4 Summary of results table by GRADE

| Reference, author, year | Outcomes | Total Participants (n) | Quality of Evidence (GRADE) | Effect (95% CI) |
|------------------------------|---|------------------------|-----------------------------|---|
| Hendricks et al. (2021) [24] | Acne inversa treatment, adverse effects and QoL. | 88 | ⊕⊕⊕● ¹ | After treatment time, there was significant improvement in mHSS ($p < 0.0001$) and DLQI ($p = 0.0386$) |
| Choi et al. (2020) [26] | Acne inversa treatment, control of serum levels of zinc, adverse effects and QoL. | 454 | ⊕⊕●● ² | Prevalence of low serum levels of zinc in patients with HS vs. healthy controls (OR 6.7 (2.6 – 17.4), $P < 0.001$). Lower serum levels of zinc were also significantly associated with more severe disease (Hurley III) OR 4.4 (1.9 – 9.9), $P < 0.001$. Significant improvement in mHSS and DLQI values ($P < 0.0001$ and $P = 0.0386$, respectively). |
| Sivanand et al. (2020) [28] | Acne inversa treatment, adverse effects and QoL. | 22 | ⊕⊕⊕⊕ | NI |
| Zouboulis et al. (2019) [31] | Acne inversa treatment, adverse effects and QoL. | 66 | ⊕⊕⊕⊕ | NI |
| Robert et al. (2017) [33] | Acne inversa treatment, adverse effects and QoL. | 22 | ⊕⊕⊕● ³ | NI |
| Rambhatla et al. (2012) [37] | Acne inversa treatment, adverse effects and QoL. | 22 | ⊕⊕⊕⊕ | NI |
| Podgórska et al. (2021) [25] | Acne vulgaris treatment and control of serum levels of zinc. | 549 | ⊕⊕●● ⁴ | NI |

| | | | | |
|-------------------------------|---|-------|---|--|
| Yee et al. (2020) [29] | Acne vulgaris treatment, control of serum levels of zinc and adverse effects. | 2.007 |  | In treatment with oral zinc formulations, a rate of clinical improvement was observed with a combined odds ratio of 3.489 (95% CI 1.048 – 11.617, P = 0.042), in interventions less than 12 weeks ago. In assessing the mean baseline serum zinc levels in acne group compared to control group, there was a corresponding mean difference of -12.292 µg/dL (95% CI -24.098 to -0.486, P = 0.041). |
| Cervantes et al. (2018) [8] | Acne vulgaris treatment and adverse effects. | 1.414 |  | NI |
| Canavan et al. (2016) [34] | Acne vulgaris treatment and adverse effects. | 52 |  | NI |
| van Zuuren et al. (2019) [30] | Acne rosacea treatment and adverse effects. | 78 |  | NI |
| McGregor et al. (2018) [32] | Acne rosacea treatment and adverse effects. | 53 |  | NI |
| Fisk et al. (2015) [35] | Acne rosacea treatment. | 49 |  | NI |
| van Zuuren et al. (2015) [36] | Acne rosacea treatment and adverse effects. | 78 |  | NI |
| van Zuuren et al. (2011) [38] | Acne rosacea treatment and adverse effects. | 25 |  | NI |
| Dhaliwal et al. (2020) [27] | Acne inversa, vulgaris and rosacea treatment, control of serum levels of zinc, adverse effects and QoL. | 1.314 |  | NI |

NI: no information; **HS:** Hidradenite suppurativa; **mHSS:** modified Hidradenitis Suppurativa Score; **DLQI:** Dermatology Life Quality Index.

¹ Hendricks et al. [24] demonstrated moderate confidence in the estimated effect, with slight methodological limitations: the review doesn't present detailed information regarding collect data and appraise of primary studies, nor the synthesis process and findings.

² Choi et al. [26] demonstrate low confidence in the estimated effect, with methodological limitations: lack of presentation of the risk of bias the individually primary studies to interpreting and discussing the findings of the review.

³ Robert et al. [33] demonstrate moderate confidence in the estimated effect, with slight methodological limitations: the review doesn't present detailed information regarding the selection processes, data collection and appraise of the primary studies.

⁴ Podgórska et al. [25] demonstrated low confidence in the estimated effect, with considerable methodological limitations: use of only one database source for searches, with restrictions on language, publication date and article format, limiting the process identification and selection of potentially relevant studies. Moreover, absence of assessment of the quality of evidence, providing risks in the process of appraise, synthesis and results of primary studies.

⁵ Yee et al. [29] demonstrate low confidence in the estimated effect, with methodological limitations: lack of presentation of the risk of bias the individually primary studies to interpreting and discussing the findings of the review.

⁶ Cervantes et al. [8] demonstrate low confidence in the estimated effect, with methodological limitations: lack of information regarding the use of methods additional to identify relevant articles, as well as lack of appraisal of the methodological quality of primary studies, increasing the risk of bias when interpreting and discussing the findings.

⁷ Canavan et al. [34] demonstrate low confidence in the estimated effect, with considerable methodological limitations: use of one database source for searches, with restrictions on language, limiting the process of identification and selection of potentially relevant studies. Furthermore, absence of assessment of the quality of the evidence, providing risks in the process of appraise, synthesis and results of primary studies.

⁸ McGregor et al. [32] demonstrated moderate confidence in the estimated effect, with slight methodological limitations: the review doesn't report whether there were attempts to minimize errors in data collection and evaluation of the studies (duplicate and independent appraisal by the reviewers), nor in the process of synthesis and findings.

⁹ Fisk et al. [35] demonstrated moderate confidence in the estimated effect, with methodological limitations: the review doesn't report whether there were attempts to minimize errors in data collection and evaluation of the studies (duplicate and independent appraisal by the reviewers). Apart from the choice of the tool used to assess risk of bias of primary studies may not have met appropriate criteria.

Table 5 Results and quality assessment GRADE

| Review article | Quality Assessment | | | | | Findings Summary | | | Importance | |
|---|--|---|--------------------------|---------------------------------|-----------------------|------------------|---------|-------------------|------------------|-----------------|
| | Design of original studies | Methodological limitations | Inconsistency | Indirect Evidence | Inaccuracy | No patients | | Effect | | |
| | | | | | | Zinc | Control | Relative (95% CI) | | Quality (GRADE) |
| Reduction in symptoms and signs of acne inversa (follow up 3 to 12 months) | | | | | | | | | | |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) [24] Choi <i>et al.</i> (2020) [26] Sivanand <i>et al.</i> (2020) [28] Zouboulis <i>et al.</i> (2019) [31] Robert <i>et al.</i> (2017) [33] Rambhatla <i>et al.</i> (2012) [37] Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) [27] | RCT (n=16), Cohort (n=14), Case-control (n=1). | With methodological limitations ^{1, 2, 3} | No serious inconsistency | No important indirect evidence | No serious inaccuracy | 344 | 122 | - | ⊕⊕⊕⊖ Moderate | Important |
| Reduction in symptoms and signs of acne vulgar (follow up 3 weeks to 12 months) | | | | | | | | | | |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) [25] Yee <i>et al.</i> (2020) [29] Cervantes <i>et al.</i> (2018) [8] Canavan <i>et al.</i> (2016) [34] Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) [27] | RCT (n=31), Cohort (n=17), Case report (n=1) | With methodological limitations ^{4, 5, 6, 7} | No serious inconsistency | No important indirect evidence | No serious inaccuracy | 1.582 | 719 | - | ⊕⊕⊕⊖ Moderate | Important |
| Reduction in symptoms and signs of acne rosacea (follow up 2 to 6 months) | | | | | | | | | | |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) [30] McGregor <i>et al.</i> (2018) [32] van Zuuren <i>et al.</i> (2015) [36] van Zuuren <i>et al.</i> (2011) [38] Fisk <i>et al.</i> (2015) [35] Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) [27] | RCT (n=22), Cohort (n=7). | With methodological limitations ^{8, 9} | No serious inconsistency | No important indirect evidence. | No serious inaccuracy | 123 | 73 | - | ⊕⊕⊖⊖ Low | Important |
| Control of serum levels of zinc | | | | | | | | | | |
| Podgórska <i>et al.</i> (2021) [25] Choi <i>et al.</i> (2020) [26] Yee <i>et al.</i> (2020) [29] Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) [27] | RCT (n=21), Cohort (n=19), Case-control (n=1). | With methodological limitations ^{1, 4, 6} | No serious inconsistency | No important indirect evidence | No serious inaccuracy | 1.838 | 904 | - | ⊕⊕⊕⊖ Moderate | Important |
| Quality of life (QoL) | | | | | | | | | | |
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) [24] Sivanand <i>et al.</i> (2020) [28] Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) [27] Choi <i>et al.</i> (2020) [26] Zouboulis <i>et al.</i> (2019) [31] Robert <i>et al.</i> (2017) [33] Rambhatla <i>et al.</i> (2012) [37] | RCT (n=16), Cohort (n=14), Case-control (n=1). | With methodological limitations ^{1, 2, 3} | No serious inconsistency | No important indirect evidence | No serious inaccuracy | 110 | 22 | - | ⊕⊕⊕⊖ Moderate | Critical |
| Adverse effects (gastrointestinal symptoms) | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------------|--|---------------|--------------|------------|-------|-----|---|------|----------|-----------|
| Hendricks <i>et al.</i> (2021) [24] | | | | | | | | | | | |
| Choi <i>et al.</i> (2020) [26] | | | | | | | | | | | |
| Sivanand <i>et al.</i> (2020) [28] | | | | | | | | | | | |
| Yee <i>et al.</i> (2020) [29] | | | | | | | | | | | |
| Dhaliwal <i>et al.</i> (2020) [27] | | | | | | | | | | | |
| Zouboulis <i>et al.</i> (2019) [31] | RCT (n=43), | | | | | | | | | | |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2019) [30] | Cohort (n=24), | With methodological | No serious | No important | No serious | 1.343 | 655 | - | ⊕⊕⊕⊙ | Moderate | Low |
| Cervantes <i>et al.</i> (2018) [8] | Case-control (n=1), | limitations ^{1, 2, 3, 5, 6, 7, 8} | inconsistency | indirect | inaccuracy | | | | | | important |
| McGregor <i>et al.</i> (2018) [32] | Case report (n=1). | | | evidence | | | | | | | |
| Robert <i>et al.</i> (2017) [33] | | | | | | | | | | | |
| Canavan <i>et al.</i> (2016) [34] | | | | | | | | | | | |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2015) [36] | | | | | | | | | | | |
| van Zuuren <i>et al.</i> (2011) [38] | | | | | | | | | | | |
| Rambhatla <i>et al.</i> (2012) [37] | | | | | | | | | | | |

RCT: Randomized Clinical Trial;

^{1, 6} Choi *et al.* [26] and Yee *et al.* [29] demonstrate low confidence in the estimated effect, with methodological limitations: there is no presentation of the individual risk assessment of the original studies.

^{2, 8} Hendricks *et al.* [24] and McGregor *et al.* [32] demonstrated moderate confidence in the estimated effect, with slight methodological limitations: it is not described in detailed information on appraisal and selection in duplicate and independently of the primary studies by the reviewers.

³ Robert *et al.* [33] demonstrated moderate confidence in the estimated effect, with slight methodological limitations: it is not reported whether the process of selection and appraisal of primary studies was carried out in duplicate and independently by the reviewers.

^{4, 5} Podgórska *et al.* [25] and Canavan *et al.* [34] demonstrated low confidence in the estimated effect, with considerable methodological limitations: potential risk of bias in the process of identification and selection of primary studies, as well as in the process of evaluation, synthesis, and outcome.

⁷ Cervantes *et al.* [8] demonstrate low confidence in the estimated effect, with methodological limitations: lack of information regarding certain processes of identification and selection, appraisal, synthesis, and findings of primary studies.

⁹ Fisk *et al.* [35] demonstrated moderate confidence in the estimated effect, with methodological limitations: potential risk of bias in the selection process of primary studies, as well as in their appraisal.

3.6.Evidence of the effects of zinc in the treatment of acne inversa, acne vulgaris and acne rosacea

3.6.1. Acne reversa (Hidradenitis suppurativa)

Acne inversa, also known as hidradenitis suppurativa (HS) or "Verneuil's disease", is a chronic, recurrent, inflammatory disease of the hair follicles. Affecting individuals of all ages, especially females, HS is characterized by painful nodules and abscesses, as well as comedones and papules, on areas of the body that have a high density of apocrine sweat glands [39, 40]. Hendricks et al. [24] conducted a systematic review, which included two original articles that evaluated the effects of oral zinc supplementation in the treatment of acne inversa. The review's analyses signaled that zinc supplementation alone or in addition to the topical component triclosan may be a promising adjuvant treatment for patients with stage I and early Hurley stage II disease. In both original studies conducted, however, zinc gluconate supplementation was associated with side effects (gastrointestinal symptoms). Furthermore, the ingredient triclosan has been banned by the Food and Drug Administration (FDA) for use in over-the-counter products [41]. Similarly, in Choi et al. [26], which examined the findings of three original articles that investigated the influence of zinc on the management of acne inversa, it was suggested that nutritional status is an essential underlying mechanism for the control of HS, with zinc supplementation, among other vitamins and minerals, being effective in partially or fully eliminating lesions caused by the disease. Whereas in Robert et al. [33], the authors adverted that, despite the positive results shown in the original study regarding the zinc supplementation administered, the research presented a low level of evidence. Finally, in the reviews conducted by Dhaliwal et al. [27], by Sivanand et al. [28], by Zouboulis et al. [31], and by Rambhatla et al. [37], the authors concluded that, despite the low level of evidence in the original articles included in the respective reviews, patients with acne inversa (in particular, individuals in Hurley stages I and II) may benefit from zinc supplementation (zinc gluconate, 90 mg per day), including it among the promising adjuvant treatment options.

3.6.2. Acne Vulgar

With a multifactorial etiology, acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit that affects over 80% of adolescents and young adults. It is characterized by

the presence of inflammatory lesions, such as papules, pustules and nodules, as well as by non-inflammatory lesions, such as comedones [42, 43]. In the review conducted by Yee et al. [29], which included 19 original articles of which 7 investigated the effects of oral zinc supplementation in the treatment of acne vulgaris and 12 provided data on mean serum zinc levels in patients diagnosed with the disease. It was observed that the use of shorter cycles of oral zinc for the treatment of acne achieved better clinical response, potentially aiding to reduce the incidence of adverse effects (gastrointestinal symptoms) arising from the treatment. In parallel, in Dhaliwal et al. [27] 14 randomized clinical trials concerning the effects of zinc in the treatment of acne vulgaris were reviewed, and it was observed that the plasma zinc level was initially significantly lower in patients diagnosed with the disease compared to healthy individuals, and that after supplementation there was an increase in both treated groups. The authors of the review also observed a significant reduction in the signs and symptoms of acne after zinc administration, but when the mineral was compared to antibiotics, there were more positive results in this second group. Finally, the reviews conducted by Podgórska et al. [25], Cervantes et al. [8], and Canavan et al. [34], concluded that oral zinc treatment can be viewed as a second-line systemic treatment option for selected patients, who should be cautioned about possible adverse effects.

3.6.3. Acne Rosacea

Rosacea is a chronic inflammatory disease that affects the skin vessels and pilosebaceous unit, and can manifest through a variety of clinical presentations of different combinations of skin symptoms, such as flushing, persistent erythema, inflammatory papules and pustules, telangiectasia, rhinophyma and ocular symptoms [43, 44]. Papulopustular rosacea, also popularly known as acne rosacea, is characterized by the production of small acne-like pustules predominantly affecting the central facial region. In the systematic review developed by van Zuuren et al. [30], the respective update of van Zuuren et al. [36] and van Zuuren et al. [38], a significant decrease in lesions and erythema in subjects treated with zinc sulfate was observed in one of the original articles studied. However, in the second original article analyzed, there were no significant differences for any outcome between the zinc vs. control, so the authors concluded that there was insufficient evidence to support the efficacy (or the inefficacy) of zinc as an oral antibiotic to be used in the treatment of rosacea (although such inference may result from the limited and largely unusable data presented by the original studies), emphasizing, on

the contrary, that the combination of treatments should be defined based on a detailed assessment of the characteristics of rosacea, the specific signs and symptoms of the rosacea subtype and the particularities of each patient. Dhaliwal et al. [27], McGregor et al. [32] and Fisk et al. [35] highlighted that there are reservations regarding the use of zinc for the treatment of rosacea. In the analyzes of one of the original articles, improvement in rosacea severity scores was seen during the intervention period in both groups (treatment vs. control), however, there were no differences in the magnitude of improvement between them. These findings led to the conclusion that the use of oral zinc sulfate was not associated with a significant improvement in rosacea severity in the 90-day treatment study. In contrast, in the original article in which Nic/Zn was administered, patients reported a significant reduction in inflammatory lesions and their appearance. Despite the positive results found, the review authors warned that such findings should be viewed with caution, since the outcome measure was based on a subjective questionnaire to the patient.

4. DISCUSSION

The present overview included sixteen systematic reviews that analyzed original studies dedicated to the investigation of the effects of oral zinc supplementation in the treatment of acne vulgaris, acne inversa and acne rosacea. Due to the heterogeneity of the data, this discussion will be divided into topics for a better approach of the content.

4.1. Anti-inflammatory properties of zinc in chronic inflammatory skin diseases

As a relevant component for several functions of the human organism, zinc is present in all organs and tissues of the body, the skin being one of the places with the highest concentration of this mineral [45, 46]. Due to its remarkable antioxidant and anti-inflammatory properties, zinc has shown potential benefit for patients with different dermatological disorders [45, 47, 48]. The epidermis is the tissue that requires the greatest amount of zinc, since this is essential for the differentiation, proliferation and survival of keratinocytes [45]. Furthermore, this micronutrient plays an important role in morphogenesis (induction of cell proliferation), repair and maintenance of the skin, being an essential cofactor for several metalloenzymes, superoxide dismutase (SOD), metallothionein and RNA polymerases [49]. Regarding the presence of inflammatory cells in the walls of the sebaceous follicles, the cause for diseases such as acne

vulgaris, acne rosacea, and acne inversa, this event is the result of several enzymes involved in the process of follicular rupture and dermal inflammation, which produce chemotactic factors (process of locomotion of cells towards a chemical gradient) to neutrophils and lymphocytes, and, through fragments of their cell wall, stimulate macrophages to produce pro-inflammatory cytokines interleukin-8 (IL-8), interleukin-1 beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) [50]. Thus, adequate zinc intake supports cellular mediators of innate immunity, increasing phagocytosis by macrophages and neutrophils, as well as natural killer (NK) cell cytotoxicity, superoxide dismutase (SOD) antioxidant enzyme activity, and enzyme blockade. 5- α -reductase (which suppresses sebum secretion), thereby decreasing oxidative and inflammatory stress suffered by the body [50]. Furthermore, in addition to its effect on immune cells and the messengers they secrete, zinc has the ability to reduce keratinocyte activation markers by reducing the expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on the surface of keratinocytes and of TNF- α factor secretion from keratinocytes in response to various stimuli. These effects give zinc a preventive and treatment activity against inflammatory processes [48, 51].

4.2. Zinc deficiency

Diet is a major source of zinc. Foods high in zinc include red meat, poultry, fish, shellfish, oysters and eggs. The recommended dietary allowance (RDA) for healthy adult individuals is 8 mg for women and 11 mg for men, with a maximum tolerable limit (UL) of 40 mg for both. An unbalanced diet, composed by little intake of these food groups that provide zinc, can lead to zinc deficiency. When in a deficient level, zinc can lead to deleterious manifestations in the skin, such as dermatitis, eczema, alopecia, acne, dry skin, and delayed wound healing [52, 53]. In the reviews included in the present overview, in which serum zinc levels were analyzed [25–27, 29], the prevalence of lower levels was observed in participants diagnosed with acne when compared to control groups. Such findings corroborate with the data already described in the literature, such as in Arora et al. [54], who investigated serum zinc levels in skin disorders such as psoriasis, acne vulgaris, leprosy, vitiligo, and aphthous ulcers, comparing them to levels in healthy individuals. Each case and control were subjected to a physical, systemic and dermatological examination, as well as relevant laboratory investigations. At the end of the study, serum zinc levels were found to be reduced in patients with psoriasis ($93.3 \pm 25.9 \mu\text{gm}/100\text{ml}$), acne vulgaris ($71.5 \pm 21.5 \mu\text{gm}/100\text{ml}$) and leprosy ($85.9 \pm 26.9 \mu\text{gm}/100\text{ml}$),

compared to healthy controls ($105.3 \pm 30.1 \mu\text{g}/100\text{ml}$). Mohammadifard et al. [55], Bin et al. [52], Muhamed and Vadstrup [56] and Brocard and Dréno [53] highlighted the relevance of zinc, inferring that there is an association between zinc levels in the body and the presence of certain pathologies, such as acrodermatitis enteropathica, perioral, acral, and perineal dermatitis, liver diseases, cardiovascular diseases and anemia, all of which also showed low serum levels of this trace element. These findings suggest that there is a high level of relevance to investigating zinc levels in the skin, although this analysis was not discussed in the studies included in this overview. Thus, we encourage future studies to investigate and delimit potential values to be used as a target serum level to be measured for acne, the focus of our study, as well as for other pathologies.

4.3. Bioavailability

Zinc, whose absorption destination is the jejunum and ileum, has several mechanisms and dietary factors that can influence its bioavailability [46]. Depending on the choice of diet, as well as the condition of the gastrointestinal tract, the interaction between the nutrients will define the degree of their absorption. Normoprotein meals increase the absorption of minerals; on the other hand, phenolic compounds, phytates and tannins, for example, inhibit their absorption. Dietary choices, such as the ingestion of animal protein, may contribute to greater absorption of zinc by the body. The ingestion and interaction of calcium and iron, on the other hand, can delay and reduce the absorption. In addition, zinc competes with copper for metallothionein (a protein that helps regulate the concentration of metals in the body) in the small intestine, so attention to copper deficiency is needed in individuals undergoing long-term zinc therapy [27]. Furthermore, regarding the efficacy and absorption of the zinc salts reviewed in the original studies, the use of zinc gluconate, instead of zinc sulfate, was found to be more extensively dissolved and more completely absorbed, making it possible to administer smaller doses of zinc and, consequently, to have a better gastrointestinal acceptability [53].

4.4. Adverse effects

Many symptoms were described and presented in the review articles analyzed in this overview. Complaints of abdominal pain and nausea were the most frequently reported gastrointestinal disorders in Hendricks et al. [24], Choi et al. [26], Sivanand et al. [28], Yee et al. [29], Dhaliwal

et al. [27], Zouboulis et al. [31], van Zuuren et al. [30], Cervantes et al. [8], McGregor et al. [32], Robert et al. [33], Canavan et al. [34], van Zuuren et al. [36], Rambhatla et al. [37] and van Zuuren et al. [38]. As previously indicated, the type of zinc salt may influence the gastrointestinal acceptability, allowing a lower incidence of adverse effects. Zinc gluconate, in addition to being better tolerated and without harmful effects, when compared to zinc sulfate, does not induce bacterial resistance, which may be interesting in view of the growing number of patients diagnosed with chronic inflammatory diseases, who require long-term treatment [53]. In their review study, Dhaliwal et al. [27] suggest using zinc picolinate as a formulation component instead of zinc gluconate, since it has high assimilation and better tolerance by the body, being, therefore, commonly associated with a reduced level of gastrointestinal irritation compared to zinc gluconate. Thus, the objections and limits that are attributed to therapies with zinc supplementation are notably related to these possible side effects, which require permanent care and adequate disclosure by healthcare professionals to their patients, tending and cautioning about the necessary risk-benefit weighting of the chosen treatment.

4.5. Intestine-Skin Axis

The relevance of nutrition for the proper functioning of the body, as well as for the management of numerous chronic inflammatory disorders has been known and discussed in the literary framework for years. However, more recent studies have started to investigate about the association and the importance of the contribution of the gut microbiome, through the gut-skin axis connection, to the regulation of systemic inflammation, as well as its influence on oxidative stress [7, 57]. In De Pessemier et al. [58], it was evaluated how the microbiome acts as a regulatory key for the immune system, with dysbiosis, in the skin and/or gut, being a causal factor for an altered immune response, thus contributing to the development of skin diseases, such as acne vulgaris, hidradenitis suppurativa, rosacea, psoriasis, etc. Furthermore, both the intestine and the skin are highly innervated and vascularized organs composed of epithelial cells that provide a physical barrier to most microorganisms. Thus, dysbiosis in the gastrointestinal system may often be linked to inflammatory diseases, similarly to what was observed in the reviews by Hendricks et al. [24], Choi et al. [26], Sivanand et al. [28], Yee et al. [29], Dhaliwal et al. [27], Zouboulis et al. [31], van Zuuren et al. [30], Cervantes et al. [8], McGregor et al. [32], Robert et al. [33], Canavan et al. [34], and Rambhatla et al. [37], in which participants in the original studies had complaints of gastrointestinal symptoms and discomfort during the

intervention period. In the reviews where acne vulgaris was investigated [8, 25, 27, 29, 34], decreased firmicutes and increased bacteroides are the possible associated gut microbiota. In reviews that investigated rosacea [27, 30, 32, 35, 36, 38], small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), as well as increased *Acidaminococcus* and *Megasphaera* and decreased *Peptococcaceae* and *Methanobrevibacter* are the possible associated gut microbiotas. It is noted that in relation to acne inversa, the association of gut microbiota and skin diseases is unknown. Given the findings, it is inferred that the interaction of microorganisms with the patient's immune system is important for maintaining skin homeostasis, as well as, depending on the pathways causing such diseases, specific dietary proposals may help prevent or reverse the incidence and severity of the dermatological disease [7]. Thus, a search for greater knowledge concerning the gut and skin microbiome, such as, microbial involvement in skin diseases, are encouraged for development of new and promising therapeutic approaches.

4.6. Limitations of the included studies

This overview included 16 systematic reviews that analyzed original studies that investigated the effects of oral zinc supplementation in the treatment of acne vulgaris, acne inversa and acne rosacea. Despite the grading of high overall confidence in the results of 7 review article analyzed, those studies showed limitations. Significant results were observed in several studies, however, caution is needed when attempting to generalize such findings, as the methodologies, design of the original studies, sample sizes, dosages, as well as zinc formulations varied. Another limitation lies in the methods for assessing the methodological quality and risk of bias of the primary studies by the systematic reviews, as there was no systematization or mention in the discussion of the final analyses. Finally, due to the lack of standardization between the results of the original articles analyzed in the systematic reviews, it was not possible to develop a full comparative statistical analysis.

5. Conclusion

Zinc is an essential micronutrient for the body, especially for the skin, having antioxidant and anti-inflammatory properties, which encourage investigation of its effects on chronic inflammatory diseases. In the present overview, potential benefits of oral zinc were observed for the treatment and management of acne vulgaris, acne inversa and acne rosacea. Studies with high overall confidence in the results, judged from robust and qualified tools, have provided

evidence that there is a positive association between oral zinc administration and the management of acne inversa (hidradenitis suppurativa), particularly to Hurley stage I and II patients. Similarly, studies investigating the effects of oral zinc on acne vulgaris have shown promising outcomes, however, methodological limitations were observed in these articles, thus moderating their degree of evidence and recommendation. Regarding the administration of zinc for the treatment of rosacea, despite the analysis of reviews judged with high overall confidence and low risk of bias, it is established that there is insufficient evidence to support the efficacy or not of zinc as an oral antibiotic to be used in the treatment. Thus, it is necessary to conduct 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, namely acne vulgaris, acne inversa, and acne rosacea.

STATEMENTS AND DECLARATIONS

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements Research with incentive through a scholarship from the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel - CAPES/BRAZIL.

6. References

1. Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, Garcia-Velasquez E, Savastano S, Colao A (2021) Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 61(18):3066-3090. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1792826>
2. Aliev G, Li Y, Chubarev VN, Lebedeva SA, Parshina LN, Trofimov BA, Sologova SS, Makhmutova A, Avila-Rodriguez MF, Klochkov SG, Galenko-Yaroshevsky PA, Tarasov VV (2019) Application of Acyzol in the Context of Zinc Deficiency and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 20(9):2104. <https://doi.org/10.3390/ijms20092104>
3. MacDonald RS (2000) The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr.* 130(5S Suppl):1500S-8S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1500S>
4. Mutlu N, Liverani L, Kurtuldu F, Galusek D, Boccaccini AR (2022) Zinc improves antibacterial, anti-inflammatory and cell motility activity of chitosan for wound healing applications. *Int J Biol Macromol.* 213:845-857. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.05.199>
5. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T (2017) Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology.* 25(1):11-24. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0309-4>
6. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F (2022) Zinc in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 33(5):2455-2458. <https://doi.org/10.1080/09546634.2022.2062282>
7. Maarouf M, Platto JF, Shi VY (2019) The role of nutrition in inflammatory pilosebaceous disorders: Implication of the skin-gut axis. *Australas J Dermatol.* 60(2):e90-e98. <https://doi.org/10.1111/ajd.12909>

8. Cervantes J, Eber AE, Perper M, Nascimento VM, Nouri K, Keri JE (2018) The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatol Ther.* 31(1). <https://doi.org/10.1111/dth.12576>
9. Jansen T, Plewig G (1997) Advances and perspectives in acne therapy. *Eur J Med Res.* 2(8):321-34
10. Katzman M, Logan AC (2007) Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Med Hypotheses.* 69(5):1080-4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.02.037>
11. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W (2006) Psychological sequelae of acne vulgaris: results of a qualitative study. *Can Fam Physician.* 52(8):978-9
12. Rapp DA, Brenes GA, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Graham GF, Dailey M, Rapp SR (2004) Anger and acne: implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care. *Br J Dermatol.* 151(1):183-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06078.x>
13. Tolino E, Skroza N, Mambrin A, Proietti I, Bernardini N, Balduzzi V, Marchesiello A, Di Fraia M, Michelini S, Potenza C (2021) An Open-label Study Comparing Oral Zinc to Lymecycline in the Treatment of Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 14(5):56-58
14. Chan H, Chan G, Santos J, Dee K, Co JK (2017) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy and safety of lactoferrin with vitamin E and zinc as an oral therapy for mild to moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 56(6):686-690. <https://doi.org/10.1111/ijd.13607>
15. Bamford JT, Gessert CE, Haller IV, Kruger K, Johnson BP (2012) Randomized, double-blind trial of 220 mg zinc sulfate twice daily in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol.* 51(4):459-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05353.x>

16. Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dréno B (2007) Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology*. 214(4):325-7. <https://doi.org/10.1159/000100883>
17. Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN (2006) Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol*. 45(7):857-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02944.x>
18. Dreno B, Foulc P, Reynaud A, Moysé D, Habert H, Richet H (2005) Effect of zinc gluconate on propionibacterium acnes resistance to erythromycin in patients with inflammatory acne: in vitro and in vivo study. *Eur J Dermatol*. 15(3):152-5
19. Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L (2022) Chapter V: Overviews of Reviews. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane. Available from www.training.cochrane.org/handbook
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
21. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, Davies P, Kleijnen J, Churchill R; ROBIS group (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 69:225-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005>
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
23. Guyatt, GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, and Schunemann HJ (2008) Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE:

An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336 (7650):924–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

24. Hendricks AJ, Hirt PA, Sekhon S, Vaughn AR, Lev-Tov HA, Hsiao JL, Shi VY (2021) Non-pharmacologic approaches for hidradenitis suppurativa - a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 32(1):11-18. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1621981>

25. Podgórska A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Gromkowska-Kępa KJ, Socha K (2021) Acne Vulgaris and Intake of Selected Dietary Nutrients-A Summary of Information. *Healthcare (Basel).* 9(6):668. <https://doi.org/10.3390/healthcare9060668>

26. Choi F, Lehmer L, Ekelem C, Mesinkovska NA (2020) Dietary and metabolic factors in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Int J Dermatol.* 59(2):143-153. <https://doi.org/10.1111/ijd.14691>

27. Dhaliwal S, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Chambers CJ, Sivamani RK (2020) Effects of Zinc Supplementation on Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Am J Clin Dermatol.* 21(1):21-39. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00484-0>

28. Sivanand A, Gulliver WP, Josan CK, Alhusayen R, Fleming PJ (2020) Weight Loss and Dietary Interventions for Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 24(1):64-72. <https://doi.org/10.1177/1203475419874412>

29. Yee BE, Richards P, Sui JY, Marsch AF (2020) Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 33(6):e14252. <https://doi.org/10.1111/dth.14252>

30. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, van der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, Charland L (2019) Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol.* 181(1):65-79. <https://doi.org/10.1111/bjd.17590>

31. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, Kimball AB, Kirby B, Martorell A, Podda M, Prens EP, Ring HC, Tzellos T, van der Zee HH, van Straalen KR, Vossen ARJV, Jemec GBE (2019) Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from

the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 33(1):19-31.

<https://doi.org/10.1111/jdv.15233>

32. McGregor SP, Alinia H, Snyder A, Tuchayi SM, Fleischer A Jr, Feldman SR (2018) A Review of the Current Modalities for the Treatment of Papulopustular Rosacea. *Dermatol Clin.* 36(2):135-150. <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.11.009>

33. Robert E, Bodin F, Paul C, Konstantinou MP, Gall Y, Grolleau JL, Laloze J, Chaput B (2017) Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Ann Chir Plast Esthet.* 62(4):274-294. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2017.03.012>

34. Canavan TN, Chen E, Elewski BE (2016) Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 6(4):555-578. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0138-1>

35. Fisk WA, Lev-Tov HA, Clark AK, Sivamani RK (2015) Phytochemical and Botanical Therapies for Rosacea: A Systematic Review. *Phytother Res.* 29(10):1439-51. <https://doi.org/10.1002/ptr.5432>.

36. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L (2015) Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):CD003262. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003262.pub5>.

37. Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi I (2012) A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 148(4):439-46. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.1950>

38. van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, Graber MA, Fedorowicz Z (2011) Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol.* 165(4):760-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10473.x>

39. Frew JW, Marzano AV, Wolk K, Join-Lambert O, Alavi A, Lowes MA, Piguet V (2021) A Systematic Review of Promising Therapeutic Targets in Hidradenitis Suppurativa: A Critical Evaluation of Mechanistic and Clinical Relevance. *J Invest Dermatol.* 141(2):316-324.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.06.019>

40. Nikolakis G, Kaleta KP, Vaiopoulos AG, Wolter K, Baroud S, Wojas-Pelc A, Zouboulis CC (2021) Phenotypes and Pathophysiology of Syndromic Hidradenitis Suppurativa: Different Faces of the Same Disease? A Systematic Review. *Dermatology*. 237(5):673-697. <https://doi.org/10.1159/000509873>
41. Food and Drug Administration (FDA) (2016) Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2016-09-06/pdf/2016-21337.pdf>
42. González-Mondragón EA, Ganoza-Granados LDC, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM, Duarte-Abdala MR, Camargo-Sánchez KA, Mena-Cedillos CA (2022) Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 79(2):83-90. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.21000088>
43. Al Mokadem SM, Ibrahim AM, El Sayed AM (2020) Efficacy of Topical Timolol 0.5% in the Treatment of Acne and Rosacea: A Multicentric Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 13(3):22-27.
44. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J (2021) Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 22(4):457-465. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00595-7>
45. Alia E, Feng H (2022) Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin Dermatol*. 40(2):122-127. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.004>
46. Rostan, E. F., DeBuys, H. V., Madey, D. L., & Pinnell, S. R. (2002). Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *International Journal of Dermatology*. 41(9), 606–611. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01567.x>
47. Hessam S, Sand M, Meier NM, Gambichler T, Scholl L, Bechara FG (2016) Combination of oral zinc gluconate and topical triclosan: An anti-inflammatory treatment modality for initial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci*. 84(2):197-202. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.08.010>

48. Schwartz JR, Marsh RG, Draeos ZD (2005) Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg.* 31(7 Pt 2):837-47; discussion 847. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31729>
49. Dini I, Laneri S (2019) Nutricosmetics: A brief overview. *Phytother Res.* 33(12):3054-3063. <https://doi.org/10.1002/ptr.6494>
50. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ (1995) Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun.* 63(8):3158-65. <https://doi.org/10.1128/iai.63.8.3158-3165.1995>
51. Guéniche A, Viac J, Lizard G, Charveron M, Schmitt D (1995) Protective effect of zinc on keratinocyte activation markers induced by interferon or nickel. *Acta Derm Venereol.* 75(1):19-23. <https://doi.org/10.2340/00015555751923>
52. Bin BH, Hojyo S, Seo J, Hara T, Takagishi T, Mishima K, Fukada T (2018) The Role of the Slc39a Family of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis in Skin. *Nutrients.* 10(2):219. <https://doi.org/10.3390/nu10020219>
53. Brocard A, Dréno B (2011) Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 25(10):1146-52. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03934.x>
54. Arora PN, Dhillon KS, Rajan SR, Sayal SK, Das AL (2002) Serum Zinc Levels in Cutaneous Disorders. *Med J Armed Forces India.* 58(4):304-6. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(02\)80083-1](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(02)80083-1)
55. Mohammadifard N, Humphries KH, Gotay C, Mena-Sánchez G, Salas-Salvadó J, Esmailzadeh A, Ignaszewski A, Sarrafzadegan N (2019) Trace minerals intake: Risks and benefits for cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 59(8):1334-1346. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1406332>
56. Muhamed PK, Vadstrup S (2014) [Zinc is the most important trace element]. *Ugeskr Laeger.* 176(5):V11120654. Danish. PMID: 25096007
57. Bowe W, Patel NB, Logan AC (2014) Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes.* 5(2):185-99. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0060>

58. De Pessemer B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C (2021) Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 9(2):353. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>

8. SISTEMÁTICA DE BUSCA DE REFERÊNCIAS DA LITERATURA

| Base de Dado Eletrônica | Estratégia de Busca | Total de Referencias Resgatadas |
|-------------------------|---|---------------------------------|
| Scopus | ALL(Acne OR "Acne Vulgaris" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Hidradenitis, Suppurative" OR "Acne Inversa" OR "Inversa, Acne" OR "Acne Rosacea" OR Rosacea) AND ALL(Zinc) | 4.548 |
| Web of Science | ALL=((Acne OR "Acne Vulgaris" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Hidradenitis, Suppurative" OR "Acne Inversa" OR "Inversa, Acne" OR "Acne Rosacea" OR Rosacea) AND (Zinc)) | 277 |
| PubMed | ("Acne Vulgaris"[MeSH Terms] OR ("acne"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "Acne Vulgaris"[All Fields] OR "acne"[All Fields] OR "Acne Vulgaris"[All Fields] OR ("Suppurative Hidradenitis"[All Fields] OR "hidradenitis suppurative"[All Fields] OR "Acne Inversa"[All Fields] OR "inversa acne"[All Fields]) OR ("Acne Rosacea"[All Fields] OR ("rosacea"[MeSH Terms] OR "rosacea"[All Fields]))) AND ("zinc"[MeSH Terms] OR "zinc"[All Fields]) | 255 |
| Cochrane Library | (Acne OR "Acne Vulgaris" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Hidradenitis, Suppurative" OR "Acne Inversa" OR "Inversa, Acne" OR "Acne Rosacea" OR Rosacea AND Zinc) | 45 |

9. 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 predispõem 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>>.