



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DANIEL CABRAL CORDEIRO

Impacto da dieta no doente com acne

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DR. HUGO MIGUEL SCHÖNENBERGER ROBLES OLIVEIRA

JANEIRO/2018



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Impacto da dieta no doente com acne

DANIEL CABRAL CORDEIRO¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

daniel.cordeiro.7@hotmail.com

<http://orcid.org/0000-0003-1589-2323>

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. HUGO MIGUEL SCHÖNENBERGER ROBLES OLIVEIRA

JANEIRO/2018

“Um avanço conseguido a pulso, a natureza gelada e silenciosa, em que adquiriu paciência, força e persistência. E prudência também. As dificuldades [...] pareciam querer marcá-lo, porém serviram-lhe de defesa. [...] a aspereza do caminho calejou-o.”

Paulo Cardoso (adaptado)

Resumo

Nos últimos 40 anos muito se tem investigado para encontrar fatores que possam interferir com a *acne vulgaris*, nomeadamente a dieta praticada por estes doentes. Dos estudos realizados, parece realmente existir uma relação entre a dieta e a acne, todavia, controversa e pouco clara. Este artigo de revisão pretende clarificar certas incertezas associadas à acne e à alimentação, à luz de 58 artigos escritos nos últimos 10 anos. Estudou-se variados alimentos, nomeadamente chocolate, leite e dieta com elevada e baixa carga glicémica, não esquecendo outros alimentos referidos pelos próprios doentes. Estes últimos sem relevância científica. Após análise desses artigos concluiu-se que o chocolate é capaz de provocar agudizações da patologia de base e que uma dieta rica em fruta, legumes, peixe e vegetais é realmente capaz de diminuir as alterações cutâneas típicas da *acne vulgaris*. Concluiu-se, também, que, etiopatogenicamente, este efeito da dieta é controlado pelo *insulin-like growth factor I* (IGF-1), com as consequências hormonais que daí advêm, e por outros constituintes dos alimentos, com efeitos pro ou anti-inflamatórios. De destacar que todos os artigos apresentam sérias limitações e erros que inviabilizam uma concreta extrapolação dos resultados. Este artigo de revisão também apresenta os seus erros, nomeadamente a pesquisa numa única base de dados, a forma de seleção dos artigos, que promoveu a exclusão de alguns relevantes, a aceitação de resultados descritos no texto quando havia contradição entre o escrito e as tabelas de resultados e, por último, a necessidade de inclusão de artigos de revisão.

Palavras-chave: *Acne vulgaris*; androgénios; carga glicémica; chocolate; dieta; hiperinsulinémia; índice glicémico; *insulin-like growth factor I*; leite.

Abstract

In the last 40 years much has been researched to find factors that may interfere with acne vulgaris, in particular the diet practiced by these patients. The studies carried out actually shows a relationship between diet and acne, however, that relationship is controversial and unclear. This review article aims to clarify certain uncertainties associated with acne and diet, based on 58 articles written over the last 10 years. Varied foods were studied, particularly chocolate, milk and diet with high and low glycemic load, not to mention other foods referred by patients. The latter without scientific relevance. After analyzing these articles we may conclude that chocolate is able to exacerbate the base pathology and a diet rich in fruit, vegetables and fish is actually able to reduce skin changes typical of acne vulgaris. One other conclusion is that at the etiological and pathophysiological level, the effect of diet is controlled by insulin-like growth factor I (IGF-1), with the hormonal consequences that this entails, and other constituents of foods, with pro or anti-inflammatory effects. Nevertheless all articles present serious limitations and errors that precludes a concrete extrapolating of the results. This review article also presents many mistakes, in particular the search within a single database, the selection process of articles that promoted the exclusion of some relevant works, the acceptance of results described in the text when there were contradictions between the written text and the tables of results and, finally, the need of review articles inclusion.

Keywords: Acne vulgaris; androgens; chocolate; diet; glycemic index; glycemic load; hyperinsulinism; insulin-like growth factor I; milk.

Índice

1. Introdução.....	1
2. Materiais e Métodos	3
3. Resultados.....	5
3.1. Fisiopatologia	5
3.2. Chocolate	8
3.3. Leite e derivados lácteos.....	12
3.4. Dieta com elevada carga glicémica	17
3.5. Dieta com baixa carga glicémica.....	20
3.6. Suplementos e outros alimentos	23
4. Discussão	28
5. Conclusão	31
6. Agradecimentos	32
7. Referências bibliográficas	33

Lista de abreviaturas

15-OH-DGLA – 15-hidroxi-dihomo- γ -linolénico

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

AV – *Acne vulgaris*

BCG – Baixa carga glicémica

CG – Carga glicémica

DHEA – Dehidroepiandrosterona

DHT – Dihidrotestosterona

DHEAS – Sulfato de Dehidroepiandrosterona

ECG – Elevada carga glicémica

EIG – Elevado índice glicémico

EPA – Ácido eicosapentaenóico

FoxO1 – *Forkhead box protein O1*

FGFR – Recetor do fator de crescimento fibroblástico

GH – Hormona de crescimento

IG – Índice glicémico

IGF-1 – *Insulin-like growth factor-1*

IGF1R – Recetor IGF-1

IGFBP-3 – *IGF binding protein-3*

IL – Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

MeSH – *Medical Subject Headings*

mTORC1 – *Mechanistic target of rapamycin complex 1*

MUFA – Ácidos gordos monossaturados

NaCl – Cloreto de sódio

PA – *Propionibacterium acnes*

PI3K/Akt – Via da Akt/Phosphoinositide-3-cinase

RCT – Estudos controlados e randomizados

SA – *Staphylococcus aureus*

SFA – Ácidos gordos saturados

SHBG – Globulina transportadora de hormonas sexuais

SREBP-1 – *Sterol response element binding protein-1*

TLR2 – *Toll-like recetor-2*

TNF α – Fator de necrose tumoral α

1. Introdução

A AV é uma patologia comum que afeta particularmente adolescentes, mas que se pode prolongar e manifestar-se também em adultos. Estima-se que a sua prevalência em Portugal nos jovens dos 12 aos 20 anos seja de 82,1%¹ e na faixa etária dos 20 aos 60 anos possa ir dos 44,5% aos 64,5%.²

Etiologicamente é uma doença multifatorial, em que se destaca o pico androgénico³⁻¹⁹ que acontece durante a puberdade, que aciona um conjunto de eventos endocrinológicos causadores de alterações pilossebáceas e que culmina com o aumento do tamanho dos folículos pilossebáceos, conseqüente aumento da produção de sebo e hiperqueratinização. Posteriormente dá-se a sua inflamação e infeção,^{6,10,14-16,18,20-24} principalmente por *Propionibacterium acnes*,^{5, 7, 11, 12, 19, 25-27} criando dois tipos de lesões: inflamatórias (pápulas, pústulas, nódulos e/ou quistos) e não inflamatórias (comedões). Destas destacam-se, em número, os comedões, que predominam na face e na parte superior do tronco.^{23, 28, 29}

Para além de fatores hormonais são de referir, também, fatores imunitários, genéticos e ambientais,^{12, 15, 30-35} com maior ênfase no estilo de vida praticado por estes doentes. Desta forma, muito se tem investigado nos últimos anos sobre o impacto da dieta no doente com acne. Os resultados obtidos são pouco conclusivos, por serem contraditórios e conterem vários erros no seu desenho.^{8, 17, 19, 28, 30, 31, 36} Conseguem, todavia, demonstrar uma real relação quer a nível de incidência, intensidade e/ou desencadeamento de episódios de exacerbação. Entre os variados constituintes dessas dietas destacam-se os estudos sobre a dieta ocidental, onde se incluem alimentos com ECG e IG. De realçar os inúmeros estudos sobre chocolate, laticínios, bolos, hidratos de carbono e gorduras saturadas,^{1, 2, 7, 14, 23, 26, 30-42} que contrastam com alimentos opostos, ou seja, com baixa CG, como peixe e verduras.^{3, 6, 8, 9, 13, 15, 20-22, 43-45}

Este artigo de revisão tem por objetivo clarificar as incertezas associadas à acne e à alimentação, com base nos estudos realizados nos últimos 10 anos. Engloba, portanto,

referências mais atuais e com maior preocupação no rigor utilizado. Um aumento do rigor nos seus desenhos traduz-se num incremento da validade científica dos seus resultados, o que permite tirar conclusões mais credíveis.

2. Materiais e Métodos

Para a escrita desta revisão foram feitas 3 pesquisas de forma faseada e cronológica. A primeira pesquisa foi realizada na base de dados *PubMed* de março a maio de 2017. Foram utilizados no campo de pesquisa expressões chave por conjugação de termos MeSH: «Acne vulgaris» com «diet», «nutrition», «food», «chocolate», «cocoa», «milk» ou «dairy products». Obtiveram-se 31 artigos relevantes.

A segunda pesquisa decorreu durante o mês de agosto de 2017 e foi realizada com base na análise das referências utilizadas para a escrita dos artigos obtidos na primeira pesquisa. Conseguiram-se mais 38 artigos.

Finalmente, a terceira e última procura foi efetuada a 26 de setembro de 2017 com o objetivo de detetar eventuais artigos que tenham falhado na primeira pesquisa, assim como adicionar algum trabalho que tenha sido publicado desde maio de 2017. Foram, ainda, tentados, igualmente na *PubMed*, as seguintes expressões, novamente por conjugação de termos MeSH: «Acne vulgaris» com «IGF-1», «Glycemic index», «Glycemic load» ou «Western diet». 13 artigos foram encontrados.

A seleção dos referidos artigos foi feita com base no seu título e na data da sua publicação. Efetivamente, todos os trabalhos que referiam no seu título «Acne (vulgaris)» e um dos restantes termos MeSH utilizados foram incluídos. Por outro lado, todos os artigos com a inclusão de «Acne (vulgaris)», de forma isolada, foram analisados quanto à sua temática, pelo que artigos relacionados com crenças, epidemiologia e fisiopatologia da dieta associada à AV foram também incluídos. Essa inclusão impôs-se pelo seu conteúdo, já que relacionavam a alimentação com a acne, de forma direta ou indireta, embora isso não fosse detetável pelo título. Foi, também, colocado um filtro, para que só fossem selecionadas dissertações publicadas nos últimos 10 anos. Apenas foram aceites artigos em português e em inglês. Todos os artigos que não apresentavam estas características, ou seja, anteriores a 2007, em outro idioma que não o

português ou inglês e sem indicação direta de alimentos impactantes nos doentes com acne foram excluídos.

Pela soma do número de artigos encontrados em cada pesquisa temos um total de 82 artigos publicados entre janeiro de 2007 e setembro de 2017. Este número total era composto por 31 artigos de revisão e 51 artigos originais. Os artigos de revisão foram excluídos, apesar de terem sido analisados, já que incluíam nas suas referências artigos anteriores a 2007.

Em suma, este trabalho deveria ter sido escrito com base em 51 artigos originais, mas que por falta de informação fisiopatológica original foi necessário recorrer a 9 artigos de revisão. Dos 51 artigos originais 2 foram excluídos (1 por ser repetido e 1 por ser de Medicina tradicional chinesa). Total de 58 artigos (Fig. 1).

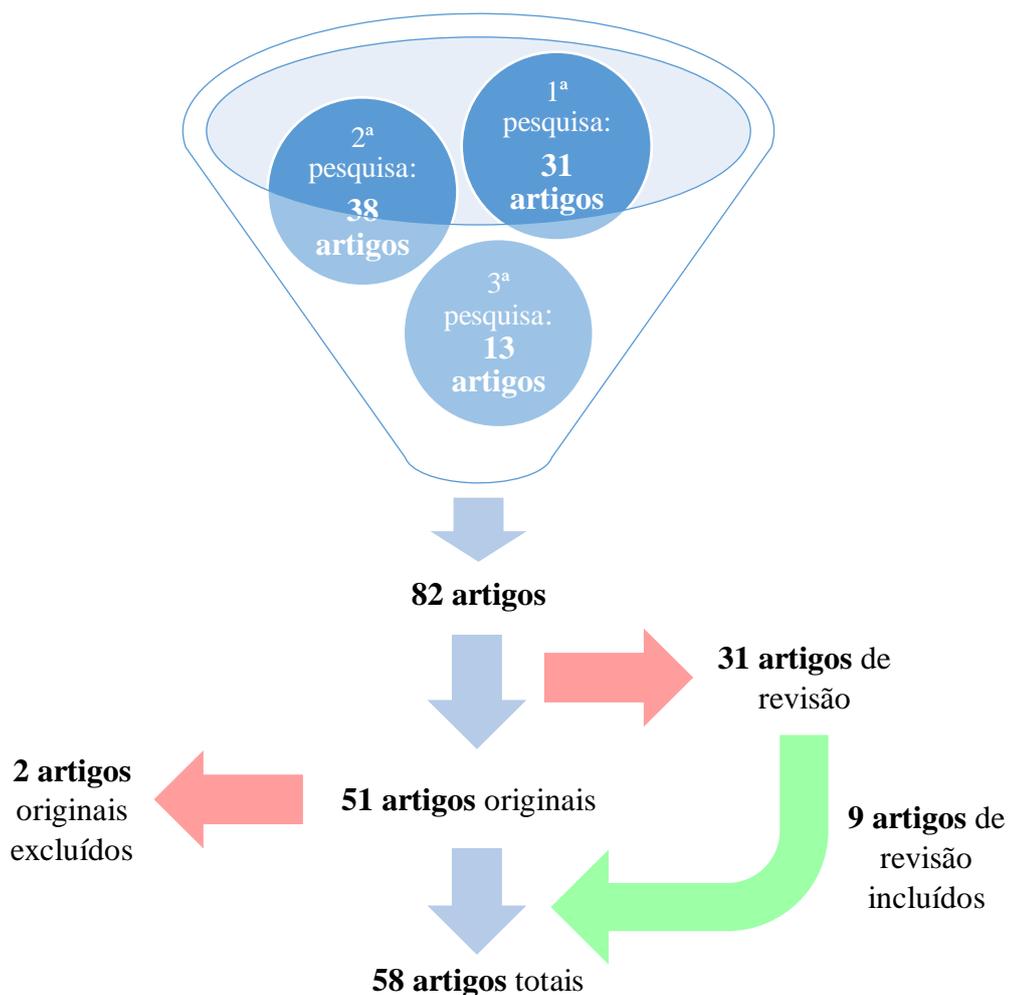


Figura 1 – Método usado na triagem dos artigos.

3. Resultados

3.1. Fisiopatologia

A relação entre a AV e a dieta é explicada por mecanismos bioquímicos e endócrinos, à semelhança do processo que ocorre na puberdade e que torna esta patologia tão frequente nos adolescentes.

Todo o processo de crescimento humano é coordenado pela GH, que tem o seu pico de ação na puberdade. A GH tem vários efeitos no organismo, mas destaca-se a ativação da produção hepática de IGF-1, que acaba por ser um seu análogo, desempenhando um papel fundamental no crescimento em geral, salientando-se a sua influência na proliferação das glândulas sebáceas, já que possuem IGF1R.⁴⁶ O IGF-1 pode ser a hormona responsável pelo desencadeamento de todo o processo da AV, podendo manter os seus níveis elevados mesmo após a puberdade, enquanto os de GH diminuem, o que pode explicar a existência desta patologia após a puberdade. O desencadeamento da AV pela dieta passará principalmente por aumentar os níveis de IGF-1. Bodo C. Melnik *et al.* ao longo de 5 artigos, progressivamente atualizados, explicam o papel do IGF-1 na AV. O IGF-1:

1. Aumenta a quantidade de androgénios disponíveis – DHT e DHEAS. A DHEAS tem origem na Pregnelonona, que é produzida na suprarrenal cuja sensibilidade está aumentada para a ACTH.⁴⁶⁻⁴⁸ Converte-se, posteriormente, em DHEA, depois em androstenediona que, por sua vez, dará origem à testosterona. Já a DHT é um metabolito ativo da testosterona, após ação da 5 α -redutase (Fig. 2);⁴⁸⁻⁵⁰
2. Ativa diretamente a 5 α -redutase periférica de forma dose dependente, amplificando o metabolismo androgénico na pele (Fig. 2);⁴⁶⁻⁴⁹

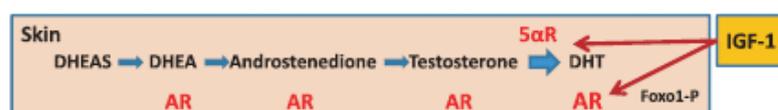


Figura 2 – Ação endócrina periférica do IGF-1.⁴⁶

3. Aumenta a síntese das células de Leydig, já que contêm IGF1R. Induz, portanto, um aumento da testosterona em circulação, por aumento indireto da sua produção. Na mulher aumenta a produção de androgénios por aumentar a eficácia da LH;^{46-48, 51}
4. Conjuntamente com a insulina:
 - 4.1. Ativam os recetores de androgénios nas glândulas sebáceas, através da ativação da via PI3K/Akt que fosforila:
 - 4.1.1. A proteína FoxO1, provocando o seu deslocamento do núcleo para o citoplasma, mecanismo que ocorre no recetor androgénico e que inibe a ação da FoxO1 de inibir a mTORC1. mTORC1 é um complexo proteico que estimula o crescimento e a proliferação das glândulas sebáceas e consequente aumento da produção de sebo, um dos fatores principais que levam ao aparecimento da AV.^{49, 52, 53} Para além disso, promove a lipogénese por ativar a SREBP-1 (principal regulador);^{47-50, 52, 53}
 - 4.1.2. A proteína lipina (Fig.3), promovendo, também, um aumento do mTORC1 e as consequências explicadas no ponto anterior;⁴⁹

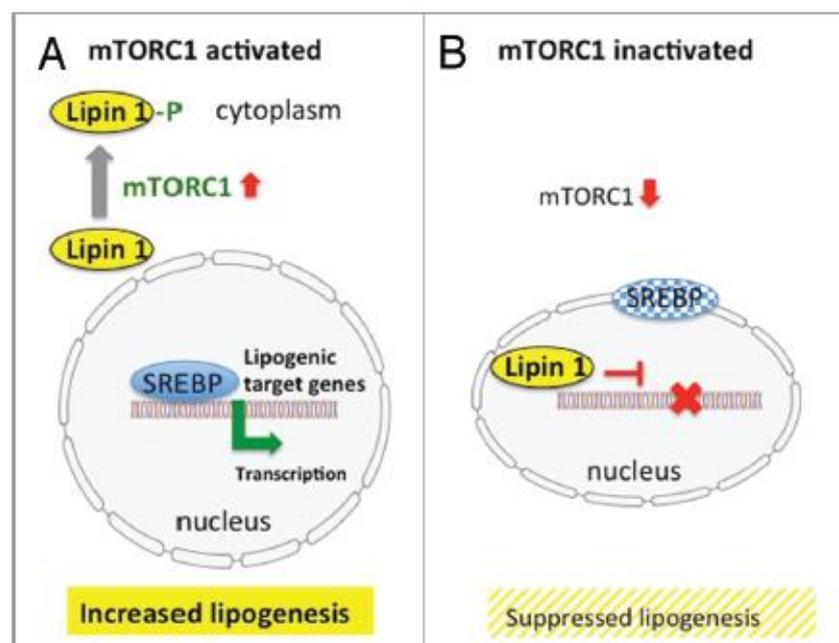


Figura 3 – A fosforilação da lipina desloca-a para fora do núcleo e ativa o mTORC1, o que permite a ligação do SREBP ao seu recetor, promovendo a lipogénese (A). Tal não acontece se não houver fosforilação (B).⁴⁹

- 4.2. Induzem a produção de TLR2, que recruta citocinas pro-inflamatórias, nomeadamente a IL-1 α / β . Tal como descrito anteriormente, a inflamação local também é um dos mecanismos locais apontados como fator agravador da AV;^{48, 50, 53}
- 4.3. Diminuem a produção hepática da SHBG, o que aumenta a quantidade livre de androgénios em circulação, já que deixa de haver tanta quantidade ligada para transporte (função da SHBG);^{51, 54}
5. Na sua forma livre induz hiperqueratinização por ter uma ação mitogénica;^{47, 48, 53}
 6. Aciona o FGFR, que está diretamente implicado na proliferação de queratinócitos – hiperqueratinização;^{46, 48}
 7. Varia inversamente à quantidade de IGFBP-3. A insulina diminui a IGFBP-3, pelo que em casos de hiperinsulinémia existe uma maior quantidade de IGF-1 livre para desempenhar as suas funções;^{48, 51, 52, 54}
 8. Foi relatado um polimorfismo do IGF-1 que se detetou em maior número nos doentes com AV,¹² daí a possível causa genética desta patologia.

Para melhor compreensão do efeito da dieta na AV torna-se necessário clarificar 2 conceitos base importantes: (1) IG – Medida quantificável atribuída a um determinado alimento que quantifica a sua capacidade de provocar um pico glicémico pelo seu conteúdo em hidratos de carbono; (2) CG – Medida qualificável do teor de hidratos de carbono presentes num alimento de acordo com a quantidade consumida e o seu IG.⁵¹

3.2. Chocolate

Desde 1969, Fulton foi o primeiro, que se tem investigado a função do chocolate como exacerbador da AV. Com efeito, foram realizados variados estudos desde então, todavia com erros de protocolo que inviabilizaram a sua tradução científica. Nos últimos anos a procura por perceber esta repercussão clínica manteve-se, pelo que se realizaram bastantes trabalhos na área.

Efetivamente são 21 os artigos em que o chocolate foi usado como alvo de estudo. Destes, 6 estudam unicamente o chocolate, sendo todos prospetivos, enquanto em 15 o chocolate é estudado concomitantemente com outras variáveis (todos estes são retrospectivos). Os artigos são apresentados na tabela 1, agrupados pelos resultados obtidos.

Tabela 1 – Distribuição dos resultados obtidos pelos artigos que estudaram o chocolate na AV.

	Prospetivos Chocolate	Retrospectivos Chocolate e outros	Total
Prejudicial	6 ^{26, 36, 39, 41, 42, 55}	8 ^{1, 2, 15, 28, 31, 32, 35, 37}	14
Sem influência	0	7 ^{14, 17, 18, 29, 34, 38, 40}	7

Tal como é perceptível, cerca de 67% dos artigos que incluíram o chocolate no seu estudo referem, efetivamente, que este é prejudicial, na medida que é capaz de despoletar episódios de exacerbação. Isto pode ser explicado de diversas formas, nomeadamente a indução da produção de TNF α e IL-1 β (menor quantidade) pela PA, após o seu consumo. O TNF α e a IL-1 β são citocinas pro-inflamatórias capazes de gerar inflamação nos folículos pilossebáceos, local de colonização pela PA, sendo essa inflamação um dos fatores implicados no desenvolvimento da AV.²⁶

Para além disso, trata-se de um alimento com ácido oleico monossaturado (na manteiga de cacau). Em modelos animais o ácido oleico foi capaz de provocar hiperqueratinização, com

posterior formação de comedões.⁴¹ Para além disso, é um dos ácidos gordos que compõe o sebo e que, tal como já foi descrito, é um dos fatores para o aparecimento da AV.³

É importante referir que o chocolate que normalmente é comercializado não é composto por 100% cacau, pelo que a maioria contém outras substâncias nomeadamente açúcar e leite.^{35, 36, 40, 41, 55} Ora, o açúcar contém um IG elevado, pelo que é capaz de provocar um grande pico glicémico, com posterior hiperinsulinémia e produção hepática de IGF-1. Aciona, assim, a cadeia de fenómenos explicada no capítulo anterior e que é responsável por provocar o aparecimento da AV. Um artigo⁵⁵ que compara a influência do chocolate branco versus o chocolate puro também corrobora esta teoria: conclui que o chocolate branco provoca exacerbações, ao contrário do chocolate puro, precisamente por conter menor quantidade de leite e açúcar. A segunda substância adicionada, o leite, também parece induzir a AV, através de mecanismos que serão explicados no próximo capítulo.

Análise de resultados

A associação do chocolate com a AV pode ter explicação sob ponto de vista fisiopatológico, mas há quem defenda que essa associação é determinada por fatores genéticos ou causada por alergia à própria substância.¹⁷ Deste modo, devemos analisar determinados aspetos nos protocolos desses estudos que põem em questão os resultados obtidos.

Os 13 artigos retrospectivos utilizaram questionários para a obtenção de resultados. O uso de questionários introduz os vieses de deteção, suspeição da exposição e memória, já que os participantes conhecem o objetivo do estudo e têm tendência a associar causas a efeitos com base nos seus conhecimentos, que foram obtidos das mais diversas formas e que podem, ou não, ter base científica. Isto vai levar a uma resposta tendenciosa e sobrevalorizada, sobretudo entre os doentes. Em segundo lugar, não mostram nenhum exemplar do questionário utilizado, pelo que se desconhece quais as perguntas e como foram redigidas. O uso de questionários

também torna impossível validar a veracidade das respostas, o que faz com que alguns questionários possam ter sido preenchidos de forma totalmente aleatória.

Apenas 54% dos artigos em questão^{1, 2, 15, 17, 28, 29, 37} utilizaram uma categorização da acne por um dermatologista. Nos restantes artigos a presença/ausência de acne, bem como o seu grau de gravidade, foi relatado pelo próprio participante, o que não irá corresponder totalmente à realidade, não só pelo desconhecimento clínico da patologia em causa, como também pela associação a fatores psicossociais que levarão a uma sobrevalorização da sua perceção. Tanto a avaliação pelo dermatologista, como pelo próprio participante é feita de forma subjetiva. As várias escalas de classificação da AV utilizada pelos dermatologistas e os resultados obtidos pelos questionários são enquadrados em graus qualitativos e não quantitativos. Esta forma de graduar a AV, aliada à subjetividade da medição, provoca não só a inclusão como a exclusão de participantes em determinadas categorias, já que, por exemplo, a existência de mais um comedão pode, em alguns estudos, implicar a sua inclusão num «grau severo» e não num «grau intermédio».

A seleção dos participantes também é um dos problemas a relatar. A maioria destes estudos escolheram doentes adolescentes e adultos jovens. Esta limitação de idade impede a generalização dos resultados.

Por último, nestes estudos retrospectivos apenas é possível estabelecer uma associação entre variáveis e não estabelecer uma relação de causa-efeito, pelo que se torna impossível concluir que o participante exacerbou a sua AV de base por ter consumido determinados (tipos de) alimentos.

Ao analisarmos a primeira coluna de resultados da tabela 1, referente aos estudos prospetivos, podemos constatar que todos eles concluíram que a AV é afetada negativamente. Apesar de serem artigos recentes apresentam, também, erros de protocolo e alguns chegaram mesmo a resultados contraditórios. O primeiro exemplo refere-se a um trabalho que concluiu

que o chocolate é capaz de induzir uma reação inflamatória local, tal como o explica o ponto 1 acima descrito. Por outro lado, o mesmo trabalho também chegou à conclusão que existe um aumento de 16 vezes na produção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, que é produzida pelo SA, um outro microrganismo que também pode colonizar a pele dos doentes com AV.²⁶ Obteve-se, portanto, uma contradição, apesar da colonização por PA ser muito mais frequente. No que se refere a erros de protocolo:

1. Todos estes artigos pecam pelo baixo número da amostra (a variar entre 7²⁶ e 57⁵⁵ participantes), pelo que pode não ser representativa da população;
2. O tempo de estudo não está estandardizado, assim como a quantidade e a marca de chocolate que é utilizada;
3. Incapacidade de eliminar todas as substâncias que são adicionadas ao cacau,^{36, 41, 42} para que este possa ser estudado *per si*, embora alguns estudos o tivessem conseguido;^{39, 55}
4. Exclusão de participantes do sexo feminino para eliminar fatores hormonais, o que inviabiliza a generalização dos resultados;^{39, 41}
5. A composição da dieta concomitante que os participantes fizeram durante o período do estudo.^{36, 41, 55} Alguns dos artigos nem fazem qualquer referência;^{39, 42}
6. Sem grupo de controlo.^{2, 36, 41}

Com os resultados obtidos conclui-se que, realmente, os doentes com AV acreditam que o chocolate é capaz de provocar episódios de exacerbação, não só pela sua experiência pessoal, mas também pela informação recolhida através das mais variadas fontes de informação. Tal constatação apenas pode ser provada cientificamente por estudos que parecem ser de difícil realização, já que há variáveis que se tornam complicadas de anular ou controlar. Assim, e tendo em conta os erros encontrados, sugere-se a realização de estudos com foco na eliminação dessas variáveis de confundimento de forma a tornar a informação recolhida cientificamente mais válida e extrapolável para a população em geral.

3.3. Leite e derivados lácteos

À semelhança do chocolate, o leite e seus derivados são outros alimentos que também têm sido apontado como tendo impacto na AV. No entanto, não têm sido alvo de muito estudo nos últimos 10 anos, apesar de já serem amplamente estudados, neste contexto, desde 1949, inicialmente por Robinson. Efetivamente foram apenas 3 os estudos realizados com total foco no leite e derivados lácteos, embora estes alimentos também tenham sido incluídos como variáveis de estudo em muitos outros (Tabela 2). Para além disso, convém realçar que todos os trabalhos de investigação são estudos retrospectivos, baseados em questionários. Os resultados obtidos são, na sua maioria, consensuais.

Tabela 2 – Distribuição dos resultados obtidos pelos artigos que estudaram o leite e derivados lácteos na AV.

	Retrospectivos					
	Leite				Derivados lácteos	
	Magro	½ Gordo	Gordo	Não específica	Iogurtes	Queijo
Prejudicial	4 ^{7, 15, 30, 34}	2 ^{2, 32}	3 ^{2, 23, 29}	3 ^{14, 17, 38}	3 ^{15, 29, 32}	2 ^{15, 32}
Sem influência	4 ^{2, 23, 29, 32}	6 ^{7, 15, 23, 29, 30, 34}	5 ^{7, 15, 30, 32, 34}	2 ^{18, 24}	3 ^{17, 24, 38}	5 ^{17, 24, 29, 34, 38}

Após análise de 13 artigos constata-se que 11 deles afirmam que o leite, em qualquer uma das suas formas, é capaz de despoletar e/ou exacerbar a AV. No que toca aos derivados lácteos apenas 3 (em 7) afirmam a existência dessa relação. Destes dados consegue-se concluir que o leite parece provocar a AV, ao contrário do que acontece com os seus derivados. Em termos fisiopatológicos encontram-se várias explicações:

1. O leite contém androgénios, nomeadamente precursores da DHT, assim como fatores de crescimento, que atuam no folículo pilosebáceo. Para além destes androgénios contém outra proteína que mimetiza a ação androgénica no organismo humano – α -lactalbumina;^{2, 7, 14, 17, 34, 38}

2. Contém, também, IGF-1 e, tal como já foi explicado anteriormente – capítulo 3.1 – o IGF-1 é o motor da comedogénese. A origem bovina do IGF-1 poderia gerar discórdia, no entanto chegou-se à conclusão que esta hormona possui o mesmo conjunto de aminoácidos que a de origem humana, pelo que atua nos mesmos recetores;^{2, 7, 30}
 - 2.1. O facto de a associação ser maior com o leite magro poderá indicar que não é o conteúdo em gordura do leite o principal desencadeador da patologia, mas sim os constituintes hormonais que compõem este tipo de leite,⁷ que poderá ser mais rico em IGF-1. Isso talvez explique que 36% dos casos que descrevem o leite como influente na AV indiquem que é o leite magro o maior contribuinte dessa influência. Para além disso, a resposta hiperinsulinémica após ingestão de leite magro é maior relativamente à que acontece com o leite gordo ou com o queijo.¹⁴ Com efeito, o leite gordo, para além de ter maior teor em gordura, tem maior quantidade de proteínas, ácidos gordos, colesterol e origina maior biodisponibilidade de vitamina A e D, o que promove um metabolismo adequado. Por último, diminui a hiperinsulinémia através da diminuição da resistência à insulina;³⁰
 - 2.2. Por oposição, o que poderá explicar os 3 estudos que indicam que o leite gordo influencia a AV, Semedo *et al.* referem que o conteúdo hormonal do leite está contido na sua matéria gorda;²
3. É um alimento com ECG, pelo que é capaz de induzir um pico hiperglicémico e posterior hiperinsulinémia, com produção hepática de IGF-1. Isto provoca, portanto, um efeito aditivo no aumento da quantidade desta hormona, já que o próprio leite (maioritariamente o magro) a contém;^{2, 7, 14, 15, 23, 30, 38}
4. Dois produtos proteicos do leite podem ser implicados nesta associação: a caseína e a proteína do soro do leite. A caseína desempenha inúmeros efeitos na promoção do crescimento e, para além disso, também induz um aumento do IGF-1. Já a proteína do

soro do leite estimula a secreção insulínica pelas células β -pancreáticas, induzindo hiperinsulinemia. Sendo rica em leucina também estimula a secreção de IGF-1,^{2, 14}

5. Alguns dos compostos descritos nos pontos acima conseguem resistir à fermentação que é necessária para produzir os derivados lácteos, pelo que podem explicar a sua influência na AV descrita em alguns estudos.^{7, 14, 38}

Análise de resultados

Tal como já foi referido anteriormente, 85% dos trabalhos realizados nesta área entre 2007 e 2017 indicam que o leite, em qualquer uma das suas formas, exacerba, ou mesmo provoca, a ocorrência de AV. Se se separar os resultados por tipos de leite (Fig. 4), chegamos à conclusão que esse efeito prejudicial se deve,

maioritariamente, ao leite magro, apesar da pouca diferença percentual que o separa do leite gordo. A explicação desta discrepância é dificultada pelo desconhecimento científico da localização das hormonas no leite – se está ou não associada à sua gordura – e também do papel dessa mesma gordura na AV.

À semelhança do que acontece com a maioria dos estudos sobre o chocolate, os estudos realizados sobre o leite são retrospectivos, em que a sua base de resultados são questionários. Analisemos vários aspetos:

1. O tamanho da amostra não parece ter sido um problema de maior nestes estudos, já que a maioria apresentou grandes amostras, com uma média de 1634 participantes. O maior estudo³² conseguiu mesmo um $n = 10521$;

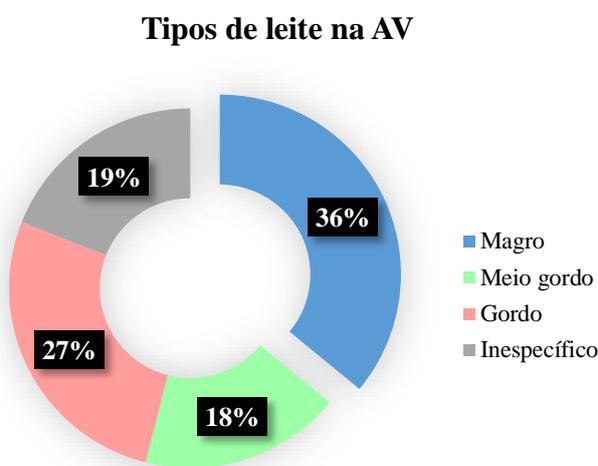


Figura 4 – Tipos de leite e respetiva capacidade de influência na AV.

2. As limitações decorrentes do uso de questionários já foram mencionadas no capítulo anterior – falha na validação das respostas, introdução de vieses, falta de acesso a exemplares dos questionários, definição de associação e não causalidade, idade dos participantes (todavia alguns conseguiram maior amplitude de inclusão^{2, 18}), critérios de definição dos grupos caso e controlo e categorização da AV feita pelo próprio participante;
3. Um estudo¹¹ feito com leite enriquecido com lactoferrina provou que, realmente, esta proteína é capaz de induzir uma melhoria na AV através da diminuição da produção de sebo, por diminuição dos triglicéridos cutâneos, e também pelas suas propriedades anti-inflamatórias e bacteriostáticas. Um facto a destacar nesta proteína é que a lactoferrina é obtida a partir da proteína do soro do leite depois de retirada a caseína. Ora, como já tínhamos visto anteriormente, tanto a caseína como a proteína do soro do leite são responsáveis por desempenhar efeitos negativos na AV, ao contrário da lactoferrina. Este poderá ser um ponto de partida para explicar fisiopatologicamente o porquê de alguns estudos terem chegado à conclusão que o leite não tem efeito na AV, possivelmente por conter esta proteína, que, quando isolada das proteínas patogénicas, consegue desempenhar a sua função benéfica;
4. Com exceção de um artigo,⁷ não houve preocupação em excluir indivíduos do sexo feminino. Isto, associado ao incumprimento de outros parâmetros, não contribui para uma posterior generalização de resultados;
5. A definição do grupo de controlo parece não ser um problema neste tipo de estudos, já que os participantes rotulados como «sem acne» acabaram por ser utilizados como controlos;
6. Duração limitada dos estudos, pelo que não reflete longos períodos de consumo.^{24, 38}

Parece ser indiscutível o impacto do leite na AV, o que já não se pode dizer em relação a qualquer dos seus derivados (85% versus 43%, respetivamente). Apesar de, realmente, terem sido encontradas explicações fisiopatológicas, essas ainda apresentam alguma incerteza científica, nomeadamente no que toca à função da gordura do leite e à localização dos seus componentes hormonais. Prova disso são os resultados encontrados para cada tipo de leite, que são inconclusivos, já que não se chegou a um destaque percentual evidente – Fig. 4. É importante referir que todos estes resultados foram obtidos com base nas opiniões e crenças dos doentes com AV, pelo que se impõe a realização de estudos prospetivos, randomizados e duplamente cegos não só para que estes resultados sejam confirmados, mas também para que possam ser generalizados para a população em geral.

Em suma, parece ser de aconselhar aos doentes alguma limitação da sua ingestão de leite, principalmente os doentes adolescentes, visto ser essa a faixa etária em que incide a maioria dos estudos. A retrospectividade de todos os trabalhos limita a aplicação destas medidas.

3.4. Dieta com elevada carga glicémica

O principal exemplo de uma dieta com ECG é a dieta ocidental. Esta dieta é definida como um conjunto de 3 regimes alimentares²⁴ base: (1) associação de gorduras saturadas com (2) hidratos de carbono hiperglicémicos e (3) leite/derivados lácteos. Esta dieta normalmente está associada ao consumo de todo o tipo de comidas gordurosas (*fast-food* e outros alimentos cujo modo de confeção seja a fritura), frutos secos e alimentos com elevado teor de açúcar, nomeadamente bolos e refrigerantes. Nesta dieta também se incluem refeições com elevado teor em hidratos de carbono como o pão, massas e milho (componente principal dos cereais de pequeno-almoço mais comuns).^{17, 50} Os resultados da análise efetuada encontram-se descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição dos resultados obtidos pelos artigos que estudaram a dieta com ECG.

	Prospetivos	Retrospectivos	Total
Prejudicial	3 ^{18, 20, 24}	7 ^{2, 8, 14, 15, 21, 33, 38}	10
Sem influência	2 ^{4, 9}	2 ^{17, 34}	4

Como se trata de uma dieta com ECG irá desencadear um fenómeno glicémico com repercussão em hiperinsulinémia e conseqüente produção de IGF-1. Para além disso, a ECG parece provocar uma diminuição da SHBG^{14, 18, 20} com conseqüente aumento dos androgénios livres em circulação, tal como já foi explicado anteriormente. Em segundo lugar, parece, também, induzir um aumento da resistência à insulina,^{18, 20} exacerbando os seus efeitos no aumento da IGF-1.

Outro fator que parece estar associado à dieta com ECG é a diminuição dos níveis de adiponectina. A adiponectina é uma hormona produzida pelo tecido celular subcutâneo que para além de possuir propriedades antioxidantes, é capaz de aumentar os níveis circulantes de citocinas anti-inflamatórias. Adicionalmente inibe a mTORC-1. Este estudo sobre a

adiponectina²⁴ chegou à conclusão que a CG/IG variam de forma inversamente proporcional à sua concentração.

Por último temos a relação ómega-6/ómega-3, que se encontra extremamente aumentada nos doentes com ECG. Uma relação baixa associa-se a maior quantidade de ómega-3 e, por consequência, a maior ação anti-inflamatória.

Análise de resultados

Antes de se iniciar a análise propriamente dita convém referir que os artigos escolhidos para a escrita deste capítulo foram selecionados com base na sua referência a uma dieta com ECG. Deste modo, todos os artigos que, apesar de incluírem nas suas variáveis de estudo alimentos com EIG, mas não enquadram os seus resultados numa dieta com ECG foram excluídos. Procurou-se, portanto, resultados que referissem uma associação direta entre a dieta com ECG e a AV.

De forma controversa há trabalhos⁴⁰ que chegaram a conclusões contraditórias: enquanto alimentos fritos, gordurosos e outros com elevado IG, como pão e massa são, realmente, associados à AV pelos doentes, outros alimentos como chocolate e bolos não são referidos como tendo ligação à AV, apesar de terem um elevado IG. Um outro exemplo¹⁷ concluiu que a AV está associada ao consumo de bolos, mas não de outros *snacks* ou bolachas. Esta última aparente contradição parece, todavia, ser explicada pela quantidade de leite que os compõem.

Os resultados descritos na tabela 3 mostram uma associação quer nos RCTs (primeira coluna), quer nas crenças dos próprios doentes com AV. Conclui-se, portanto, com uma percentagem de 71%, que uma dieta rica em alimentos com ECG desempenha funções na AV, seja como *trigger* de início ou como desencadeador de episódios de exacerbação. Efetivamente, estes resultados têm fundamentos fisiopatológicos, que já foram exaustivamente explicados em capítulos anteriores. Outro aspeto que vem reforçar o papel desta dieta na AV são os resultados

obtidos com uma dieta contrária, ou seja, com BCG (ver próximo capítulo). Por outro lado há também estudos^{4,9} que afirmam que não há qualquer relação entre a AV e a dieta, visto não ter sido encontrada associação entre o IG e os níveis de glucose, insulina e/ou IGF-1.²¹ Tal como acontece com todos os trabalhos que estudam a dieta na AV estes não são exceção e também apresentam algumas limitações:

1. Os estudos retrospectivos apresentam os erros associados a este tipo de estudo e já anteriormente debatidos;
2. Não há evidência de que a prevalência da AV seja maior nos indivíduos com elevado IMC.²⁰ Aspeto que parece ser contraditório, já que um elevado IMC está associado a dietas com ECG;
3. Nos estudos prospetivos os métodos usados para quantificar a hiperglicemia e hiperinsulinémia têm pouca eficácia em estudos pequenos;²⁰
4. Constatou-se que o período necessário para que haja repercussão clínica e analítica de uma dieta com ECG é de 12 semanas. Há 2 estudos^{9,18} que não cumprem esse tempo;
5. O IGF-1 medido e usado nos estudos é o plasmático, o que pode não refletir exatamente a sua concentração nos tecidos;⁹
6. Uso de um questionário alimentar não validado;¹⁸
7. Baixa quantidade da amostra, salvo raras exceções.

Em jeito de conclusão, aconselha-se a realização de mais RCTs, com maior quantidade de participantes e de todas as faixas etárias, para que se torne possível a extrapolação para a população em geral. Ter, também, atenção aos métodos utilizados para quantificar determinadas variáveis, nomeadamente os níveis plasmáticos de IGF-1. Mas, apesar das limitações que os estudos continuam a apresentar, parece haver evidência de que a dieta ocidental tem um papel na AV, não só pelos resultados obtidos, mas principalmente pelos fundamentos fisiopatológicos.

3.5. Dieta com baixa carga glicêmica

Por oposição à dieta com ECG, da qual a dieta ocidental foi exemplo, temos a dieta com BCG (exemplo: dieta mediterrânea). Neste tipo de dietas predomina o uso de alimentos mais saudáveis, nomeadamente peixe, legumes, fruta e vegetais, em detrimento das gorduras saturadas e elevada quantidade de hidratos de carbono.

Vários artigos foram elaborados com o objetivo de estudar a influência de uma dieta com BCG na AV, alguns deles²⁰ comparam mesmo os dois tipos de dieta (ECG versus BCG). A tabela 4 apresenta detalhadamente os resultados obtidos por cada um deles.

Tabela 4 – Distribuição dos resultados obtidos pelos artigos que estudaram a dieta com BCG.

	Prospetivos	Retrospectivos	Total
Benefício	6 ^{3, 6, 13, 16, 20, 43}	5 ^{8, 14, 15, 21, 33}	11
Sem influência	0	0	0

Não há quaisquer estudos, de entre os estudados, que contraponham a teoria de que a dieta com BCG é benéfica para os doentes com AV. Como se pode ver, todos eles aprovam essa premissa. Para explicar tal efeito benéfico são dadas várias explicações: em primeiro lugar, por se tratar de uma dieta com BCG, é uma dieta que não induz pico glicémico, nem hiperinsulinémia consequente. Há, então, pouco aumento dos níveis de IGF-1 e todos os efeitos daí decorrentes. Adicionalmente é capaz de diminuir a resistência à insulina^{6, 43} e aumentar a SHBG^{3, 13, 20}. Essa diminuição da resistência à insulina acontece não só pela diminuição do aporte glicémico, mas também pela diminuição do total de energia ingerido, já que neste tipo de alimentação os hidratos de carbono são normalmente substituídos por proteínas. A prova de que a resistência à insulina é um fator importante são os resultados obtidos por Fabbrocini *et al.*, que concluíram que se num doente medicado com metformina for instituída uma dieta com

BCG esta funciona como amplificadora do efeito do anti-diabético oral, por também diminuir os níveis de glicemia e insulina plasmática.¹⁶

Em terceiro lugar temos o peixe, que é um dos principais constituintes desta alimentação. Por ser rico em ômega-3 e ácidos gordos inibe os leucotrienos B4,^{44,45} e, por consequência, a resposta inflamatória associada à AV. Inibe, também, a IL-8¹³ que está associada a hiperqueratinização e, de igual forma, à inflamação.

Por último, a dieta com BCG aumenta a relação SFA/MUFA possivelmente pelo incremento da produção de SFA em relação aos MUFA. Isto melhora a AV, já que um aumento dessa relação foi associado a uma diminuição da produção de sebo.³

Análise de resultados

A tabela 4 não deixa dúvidas sobre os efeitos de uma dieta, vulga, saudável, num doente com AV. Hyuck *et al.*, no seu RCT, conseguiram mesmo mostrar que a alimentação com BCG provoca, histologicamente, uma diminuição do tamanho das glândulas sebáceas, responsáveis, como já foi explicado, pela produção de sebo. Apesar dos resultados serem coerentes e uniformes, os trabalhos apresentam erros e limitações que devem ser tidos em conta na valorização e extrapolação dos resultados obtidos. São eles:

1. Quando os resultados são ajustados para o IMC o efeito da dieta com BCG, nos parâmetros endócrinos e clínicos, perde-se;^{20,43}
2. A dieta mediterrânica, que se assume como sendo um modelo a seguir, inclui o consumo de nozes.²¹ Tal como já foi descrito anteriormente, as nozes são frutos secos com ECG;
3. Em alguns trabalhos ambos os grupos de estudo (grupo controlo e grupo de casos) apresentaram melhoria clínica da AV, embora essa melhoria fosse mais exuberante no grupo da alimentação com BCG.^{3, 20, 43} Esta contradição do grupo controlo pode ser explicada pelo uso de produtos de limpeza cutânea, que ambos os grupos mantiveram a aplicação durante o período de estudo;

4. Tal como também já foi referido no capítulo anterior, nos estudos prospetivos os métodos usados para quantificar a hiperglicemia e a hiperinsulinémia têm pouca eficácia em trabalhos com amostras pequenas;²⁰
5. Um dos trabalhos alega falta de randomização;⁶
6. Duração do estudo inferior a 12 semanas,¹³ que se convencionou ser a duração indicada para que haja repercussão clínica e analítica da dieta cumprida;
7. Em todos os trabalhos são os próprios doentes a referir a sua alimentação durante a fase de estudo, o que pode levar a uma diminuição da precisão dos resultados obtidos;
8. O baixo tamanho da amostra é a regra, principalmente nos estudos prospetivos. N a variar entre 12⁶ e 43.^{20, 43}

Apesar das limitações, conclui-se e sugere-se, tendo em conta os resultados obtidos, que os doentes com AV aumentem ao máximo a sua ingestão de fruta, legumes, vegetais e peixe, em detrimento das dietas calóricas, com ECG. Parece estar provado o efeito benéfico e terapêutico na AV deste tipo de dieta. Na verdade, estes resultados não surpreendem, visto que este tipo de alimentação tem sido associada pela comunidade científica à profilaxia de muitas doenças.

3.6. Suplementos e outros alimentos

Os alimentos abordados nos capítulos anteriores são os mais frequentemente estudados e apontados como influentes na AV. Todavia, há outros alimentos que são referenciados pelos doentes, nomeadamente nos seus questionários de crenças, pelo que também se decidiu abordar neste artigo de revisão. Para além disso, a pesquisa bibliográfica realizada para a escrita deste trabalho encontrou alguns RCTs que investigam o uso de determinados suplementos na AV, nomeadamente de vitamina D, ómega-3, ácido γ -linolénico e óleo de peixe. Todos esses artigos são analisados abaixo e os seus resultados organizados na tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição dos resultados obtidos pelos artigos que estudaram suplementos e outros alimentos.

		Sem influência	Benefício	Prejudicial
Prospetivos	Suplementação com vitamina D	0	1 ²⁷	0
	Suplementação com óleo de peixe/ómega-3	0	2 ^{22, 45}	0
	Suplementação com ácido γ-linolénico	0	1 ⁴⁵	0
	Picantes	1 ⁵⁶	0	0
	Salgados	0	0	1 ⁵⁶
	Sementes de girassol	0	0	1 ⁵⁷
Retrospectivos	Banana	0	1 ¹⁷	0
	Picantes	0	0	3 ^{31, 40, 58}

Suplementação com vitamina D

Este RCT afirma que a suplementação dos doentes com défice de vitamina D e AV associada traz benefícios clínicos, já que concluiu que os níveis séricos de vitamina D variam de forma inversamente proporcional à severidade da AV. Na verdade, foram realmente identificados

recetores para a vitamina D nos sebócitos, com posterior modulação de lípidos e citocinas anti-inflamatórias, nomeadamente IL-6 e 8. A 25-hidroxivitamina D parece, assim, inibir a indução de inflamação pela PA e ter, adicionalmente, efeito antimicrobiano. De facto, 48,8% dos portadores de AV apresentavam um défice de vitamina D e quando lhes foi administrado um suplemento dessa vitamina houve melhoria clínica em 34,6%. É importante referir que este fator não parece ser um indutor direto da AV, mas sim um amplificador. A explicação dada é que estes doentes não se expõem tanto ao sol, devido à repercussão psicológica que esta doença tem, pelo que produzem menor quantidade de vitamina D, com todas as consequências que isso acarreta.²⁷

Os resultados do estudo apresentado não podem ser valorizados cientificamente devido ao elevado número e gravidade das limitações que apresenta. Efetivamente, este trabalho não avaliou a dieta concomitante dos participantes, apresenta baixa amostra (n = 160) e duração de estudo, já que apenas foram cumpridas 8 semanas, quando são necessárias 12. Por último, não se conseguiu concluir se as doses aplicadas foram realmente as mais adequadas.²⁷ Sugere-se o desenho de novos RCTs com foco em limitar os erros acima descritos, para que os resultados possam ser valorizados e extrapolados para a população em geral.

Suplementação com ómega-3/óleo de peixe

Tal como já havia sido explicado no capítulo anterior, o peixe é uma proteína com elevado teor em ómega-3, em que o óleo de peixe é uma das formas de apresentação.²² A explicação fisiopatológica para os efeitos benéficos na AV também já foi abordada, mas centra-se principalmente no efeito anti-inflamatório do ómega-3. Estes estudos^{22, 45} vêm vincar essa teoria, na medida em que são capazes de provar imunohistoquimicamente a diminuição da IL-8.⁴⁵ Adicionalmente à diminuição de leucotrienos B4, referido do capítulo anterior, o ómega-3 é capaz de diminuir as prostaglandinas E2, tromboxano A2, IL-1 β , 6 e TNF- α .^{22, 45} São todos

responsáveis por induzir inflamação. Por último, mas não menos importante, o ômega-3 diminui as concentrações plasmáticas de IGF-1.⁴⁵

São 2 os estudos que realmente reafirmam o papel terapêutico do ômega-3, todavia chegaram a conclusões um bocado diferentes. Com efeito, a suplementação direta com ômega-3⁴⁵ levou à diminuição do número de lesões nos doentes com qualquer graduação da sua AV, o que já não aconteceu com a suplementação com óleo de peixe. Nesse estudo, apenas a AV categorizada como moderada e severa sofreu melhorias.

Como em todos os estudos, estes também apresentam as suas limitações, nomeadamente um tempo de estudo inferior a 12 semanas,⁴⁵ não referência à composição da dieta concomitante, apesar de referir que não existiam alterações,⁴⁵ falta de indicação do nível de significância específico⁴⁵ (apenas indica $p < 0,05$), ambos não possuíam grupo placebo^{22, 45} e tinham, também, um tamanho de amostra pequeno (13²² e 45⁴⁵).

Apesar das limitações, podemos chegar a várias conclusões. Em primeiro lugar, recomenda-se que a suplementação seja feita apenas com ômega-3, sem outros constituintes, ou seja, não usar outras formas de apresentação. Por último, referir que a dose usada deverá ser alta, nomeadamente de 2000 mg⁴⁵ de EPA em comparação com as 930 mg usadas no outro trabalho. A eficácia dessa suplementação dependerá do grau inicial da AV.²²

Suplementação com ácido γ -linolénico

O ácido γ -linolénico é um ácido gordo obtido do ômega-6, pelo que é responsável por induzir inflamação, ou seja, tem um efeito contrário ao do ômega-3. Contrariamente a isto, Jae Jung *et al.* concluíram que este ácido gordo consegue melhorar a AV, já que parece ser um substrato para a produção de prostaglandina E1 e 15-OH-DGLA, ambos com propriedades anti-inflamatórias. Destaque, ainda, para o 15-OH-DGLA que também parece ser capaz de melhorar a hiperqueratinização.⁴⁵

Este artigo apresenta as mesmas limitações do artigo sobre a suplementação com ómega-3,⁴⁵ referido no ponto anterior, pelo que, de igual forma, se chegou às mesmas conclusões.

Picantes e salgados

A alimentação picante é referida pelos doentes como sendo causadora da AV (Tabela 5). Deste modo, foi desenvolvido um RCT⁵⁶ que estudasse essa variável e que também incluiu uma alimentação com alto teor de sal. Tal como mostra esse estudo, as comidas picantes não apresentaram qualquer relação com AV, embora as salgadas sim. Essa associação é como *trigger* inicial, já que não foram associadas nem à duração, nem à intensidade. Relacionam-se, portanto, com uma idade de início mais precoce.

Os dados mostraram que 76% dos doentes com AV consumiam 48% mais sal que os participantes saudáveis. Estes dados poderão indicar alguma influência do NaCl na AV, embora ainda não tenha sido encontrada nenhuma explicação que a fundamente. Apesar disso, pensa-se que pode estar relacionado com o aumento do volume extracelular, com conseqüente aumento do tamanho dos folículos pilossebáceos e conseqüente obstrução do seu trato de saída.⁵⁶ Esta obstrução já foi descrita antes como um dos mecanismos patogénicos da AV.

A principal limitação deste estudo é a baixa duração do mesmo, já que apenas foi avaliada a alimentação praticada em 24 horas. A dieta cumprida durante este dia pode não refletir fidedignamente a que o participante pratica regularmente, apesar de terem sido incentivados a fazê-lo durante o período de estudo.

Em suma, e da mesma forma como já é recomendado como profilaxia para outras patologias, nomeadamente para a hipertensão arterial, a população deverá limitar a quantidade de sal ingerida na sua alimentação. Esta medida tem como objetivo diminuir a incidência de determinadas patologias, da qual a AV agora faz parte, apesar de não existir grande evidência científica disso.

Sementes de girassol

O uso de óleo de sementes de girassol na indústria cosmética para o tratamento da AV levou Alireza Mohebbipour *et al.* a desenharem este estudo⁵⁷. Todavia, chegaram à conclusão contrária: as sementes de girassol como alimento são prejudiciais à AV. Não há qualquer explicação científica para este resultado. Já o efeito positivo do óleo na forma tópica é explicado pelo seu poder anti-inflamatório.

Tal como a maioria dos RCTs nesta área há algumas limitações a ter em conta. Em primeiro lugar o tempo de estudo foi muito pouco (2 semanas, em que a administração das sementes apenas decorreu em uma delas), baixo tamanho da amostra (n = 50) e, por último, a não avaliação da dieta nem das alterações hormonais concomitantes, apesar de assumirem que esses fatores de confundimento foram eliminados pela randomização.

De forma a validar e a compreender estes resultados sugere-se a realização de mais estudos controlados e randomizados, mas com uma maior amostra, apesar de, realmente, não existirem mecanismos patogénicos conhecidos.

Banana e picantes – estudos retrospectivos

O efeito benéfico atribuído à banana pelos doentes com AV poderá dever-se ao seu variado uso em máscaras de cosmética. Efetivamente foram descritos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes dos extratos obtidos deste fruto.¹⁷

Contrariamente à banana, estes doentes atribuíram um efeito prejudicial às comidas picantes,¹⁷ apesar de um estudo prospetivo⁵⁶ afirmar que não há qualquer ligação entre a AV e este tipo de alimentos, tal como discutido acima. Nenhuma explicação fisiopatológica foi avançada, apenas resulta da perceção dos próprios doentes.

Tal como se pode perceber, mais estudos sobre estes alimentos são necessários.

4. Discussão

A associação entre AV e a dieta praticada por estes doentes é estudada há muito tempo, mas os resultados obtidos têm sido dispersos, contraditórios e pouco coerentes. Deste modo, e dada a relevância do assunto estudado, entendeu-se realizar este artigo de revisão com o objetivo de organizar os resultados obtidos nos últimos 10 anos para, assim, perceber se é possível chegar a alguma conclusão prática ou, caso contrário, realizar novos estudos e em que áreas específicas.

Efetivamente, a maioria dos resultados a que esta revisão chegou foram esses, ou seja, resultados com pouca robustez científica, não passíveis de extrapolação para a população em geral. Todavia, destacam-se algumas variáveis de estudo com uma linha de coerência nos resultados, apesar de todos os trabalhos apresentarem erros e limitações frequentes e recorrentes. Conclui-se, quanto a este aspeto, que a execução de estudos com estas variáveis não é fácil, nomeadamente no que toca à eliminação de vieses e variáveis de confundimento. Relativamente aos resultados apresentados por este trabalho, estes encontram-se sumarizados na tabela 6. Note-se que apenas foram considerados os alimentos com maior número de artigos, pelo que os restantes foram eliminados por ser impossível tirar conclusões.

Tabela 6 – Resumo dos resultados obtidos de acordo com a variável em estudo.

	Prejudicial		Benéfico		Sem influência		Total de artigos
	P	R	P	R	P	R	
Chocolate	6	8	0	0	0	7	21
Leite	0	11	0	0	0	2	13
Dieta com ECG	3	7	0	0	2	2	14
Dieta com BCG	0	0	6	5	0	0	11

R - Estudos retrospectivos; P - Estudos prospetivos.

Ao analisar a tabela 6 há resultados que saltam à vista e que permitem chegar a algumas conclusões. Destacada a verde está a dieta com BCG, visto que é a única variável de estudo em que se verifica que a totalidade dos resultados obtidos, tanto prospetivos como retrospectivos, apontam para um efeito benéfico na AV. Não há relato de nenhum resultado contrário a este, pelo que se pode afirmar que existe uma coerência de resultados.

Por outro lado, atentemos na coluna a vermelho, referente às dietas prejudiciais. A grande maioria dos artigos que indica que a dieta, nas suas várias opções, causa ou exacerba a AV são retrospectivos, por oposição ao baixo número de estudos prospetivos (26 e 9 artigos, respetivamente). Ora, os estudos retrospectivos, neste contexto, são estudos feitos com questionários que avaliam a opinião/experiência própria dos doentes sobre a influência de certos alimentos na manifestação da sua AV. Isto poderá indicar um efeito tendencioso das respostas, já que se podem basear em crenças pouco científicas que, eventualmente, permaneceram ao longo dos anos na sociedade ou foram obtidas em fontes pouco fidedignas, e que os doentes não terão (ou terão) realmente experienciado. Ou seja, efeito placebo, tal como já havia sido descrito anteriormente por um estudo,¹³ em que os doentes do grupo controlo acreditavam que as suas lesões tinham diminuído com uma ingestão de dieta com BCG, mesmo quando apenas tinham decorrido 5 semanas de estudo e não era possível evidenciar alterações cutâneas.

Em terceiro lugar, há que ter atenção ao caso do chocolate. Como se pode ver, temos 8 artigos em que os doentes afirmam que o chocolate agrava a sua AV. Estes resultados acabam por ser confirmados com 6 artigos caso-controlo que chegaram à mesma conclusão. Em contrapartida temos 7 trabalhos retrospectivos que vêm contrariar essa associação. Tendo em conta o número de estudos retrospectivos e, principalmente, prospetivos, que indicam haver exacerbação da AV, podemos concluir que provavelmente sim, há relação.

Concluo este ponto com o leite e a dieta com ECG, em que os resultados são desvalorizáveis, dada a elevada quantidade de estudos retrospectivos e baixa de estudos prospectivos a suportarem os resultados em questão.

Apesar dos resultados apresentados por este artigo de revisão revelarem associações bastante importantes, há a realçar algumas limitações na sua escrita. Começando pela pesquisa inicial, esta apenas decorreu na base de dados *PubMed*, pelo que não foram usados artigos de nenhuma outra fonte adicional. No entanto, foi feita uma procura superficial em outras bases de dados científicas, aquando da primeira pesquisa, e os artigos encontrados foram os mesmos. Outro ponto negativo a destacar é referente à seleção dos artigos propriamente ditos, já que apenas foram selecionados aqueles que no título fizessem referência à AV em associação a termos MeSH relacionados com a dieta. Deste modo, muitos artigos foram excluídos indevidamente, já que poderiam conter informações relevantes, nomeadamente epidemiológicas, e que associassem a AV à dieta. Para combater esta lacuna foram analisados e incluídos alguns artigos sobre epidemiologia, apesar de não cumprirem os critérios de seleção. Em terceiro lugar, não esquecer os artigos de revisão incluídos para a explicação fisiopatológica, já que, sendo revisões, incluíam artigos anteriores a 2007, pelo que, neste ponto, foge ao objetivo deste artigo, apesar de não influenciarem os resultados. Por último, destaca-se a colheita de resultados dos respetivos artigos, já que em muitos deles havia discordância entre os resultados apresentados em tabela, com o respetivo nível de significância, e o texto que lhe estava associado. O texto prevaleceu sobre a tabela, o que poderá não representar exatamente os resultados obtidos.

Limitações à parte, creio que este artigo de revisão é pioneiro, não só na preocupação em valorizar apenas informação mais recente, mas também pela forma de apresentação, discussão dos resultados obtidos e conclusões que daí se podem retirar.

5. Conclusão

Depois de terem sido analisados 58 artigos e agrupados os seus resultados parece ser possível chegar a algumas conclusões importantes. Na verdade, podemos estar no início do renovar de um paradigma que predominou durante vários anos e que caiu um bocado em desuso. Realmente parece haver associação entre a dieta praticada pelos doentes com AV e a exacerbação da sua patologia, ou mesmo, causalidade, embora este último facto seja difícil de provar. Apenas se estabeleceram associações, o que não é sinónimo de causalidade. Não esquecer, também, todos os mecanismos fisiopatológicos que foram citados ao longo deste trabalho e que explicam, embora de forma vaga, o papel da dieta na AV.

Os doentes com AV, em primeiro lugar, deverão aumentar a ingestão de alimentos com BCG, em detrimento de alimentos com ECG, apesar de apenas existir evidência científica do efeito benéfico de legumes, vegetais, frutas e peixe, mas não do efeito prejudicial de gorduras saturadas e hidratos de carbono. Em segundo lugar, temos o chocolate, cujo efeito prejudicial como exacerbador da AV não foi apenas referido pelos doentes, como também demonstrado em estudos de causa-efeito.

Apesar dos trabalhos efetuados nesta matéria primarem pelo elevado número de erros, que se tornaram recorrentes em estudos subsequentes, os resultados apontam, inexoravelmente, para um efeito da dieta na AV. Destaque para o efeito protetor da dieta com BCG e o efeito prejudicial do chocolate. De forma a ter maior certeza destes resultados, bem como perceber melhor a relação da AV com todas as variáveis que este artigo de revisão estuda, sugere-se a realização de mais RCTs com maior amostra e menor quantidade de erros e limitações.

Concluo com a certeza de que os objetivos traçados para este artigo de revisão foram, efetivamente, cumpridos, já que permitiu tirar conclusões não descritas anteriormente.

6. Agradecimentos

Agradeço a ela, pois este percurso foi por ela e para ela. À minha Mãe.

Palavra especial para a restante família, nas pessoas dos meus avós, tios e primos.

Às pessoas do costume, aos companheiros de todas as aulas, festas e desilusões. Obrigado aos meus Amigos. Sem mencionar nomes, eles sabem quem são e o que representam.

Dr. Hugo Oliveira, muito obrigado pela dedicação e tempo despendido, não só na avaliação, orientação e correção deste trabalho, mas também toda a paciência e simpatia que manteve sempre que ia ao seu encontro, quer pessoalmente, quer via correio eletrónico.

Por último, mas não menos importantes, à SuperTurma e, apesar de tudo, a'Os fixes da FMUC.

7. Referências bibliográficas

1. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 2009;129(9):2136-41.
2. Semedo D, Ladeiro F, Ruivo M, D'Oliveira C, De Sousa F, Gayo M, et al. Adult Acne: Prevalence and Portrayal in Primary Healthcare Patients, in the Greater Porto Area, Portugal. *Acta Med Port* 2016;29(9):507-513.
3. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci* 2008;50(1):41-52.
4. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(5):819-23.
5. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, Nair N, Chakraborty A. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol* 2008;159(4):990-1.
6. Smith R, Mann N, Mäkeläinen H, Roper J, Braue A, Varigos G. A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel, controlled feeding trial. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(6):718-26.
7. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5):787-93.
8. Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, Suh DH. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol* 2010;20(6):768-72.
9. Reynolds RC, Lee S, Choi JY, Atkinson FS, Stockmann KS, Petocz P, et al. Effect of the glycemic index of carbohydrates on Acne vulgaris. *Nutrients* 2010;2(10):1060-72.
10. Ben-Amitai D, Laron Z. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(8):950-4.

11. Kim J, Ko Y, Park YK, Kim NI, Ha WK, Cho Y. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition* 2010;26(9):902-9.
12. Tasli L, Turgut S, Kacar N, Ayada C, Coban M, Akcilar R, et al. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(2):254-7.
13. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2012;92(3):241-6.
14. Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults. *J Acad Nutr Diet* 2014;114(3):384-92.
15. Grossi E, Cazzaniga S, Crotti S, Naldi L, Di Landro A, Ingordo V, et al. The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(1):96-100.
16. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, Del Prete M, Donnarumma M, Marasca C, et al. Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(1):38-42.
17. Okoro EO, Ogunbiyi AO, George AO, Subulade MO. Association of diet with acne vulgaris among adolescents in Ibadan, southwest Nigeria. *Int J Dermatol* 2016;55(9):982-8.
18. Burris J, Rietkerk W, Shikany JM, Woolf K. Differences in Dietary Glycemic Load and Hormones in New York City Adults with No and Moderate/Severe Acne. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(9):1375-1383.

19. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-Like Growth Factor-1 Increases the Expression of Inflammatory Biomarkers and Sebum Production in Cultured Sebocytes. *Ann Dermatol* 2017;29(1):20-25.
20. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):247-56.
21. Skroza N, Tolino E, Semyonov L, Proietti I, Bernardini N, Nicolucci F, et al. Mediterranean diet and familial dysmetabolism as factors influencing the development of acne. *Scand J Public Health* 2012;40(5):466-74.
22. Khayef G, Young J, Burns-Whitmore B, Spalding T. Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne. *Lipids Health Dis* 2012;11:165.
23. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(3):530-535.
24. Çerman AA, Aktaş E, Altunay İ, Arıcı JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):155-62.
25. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):56-9.
26. Netea SA, Janssen SA, Jaeger M, Jansen T, Jacobs L, Miller-Tomaszewska G, et al. Chocolate consumption modulates cytokine production in healthy individuals. *Cytokine* 2013;62(1):40-3.

27. Lim SK, Ha JM, Lee YH, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, et al. Comparison of Vitamin D Levels in Patients with and without Acne: A Case-Control Study Combined with a Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016;11(8):e0161162.
28. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway. *BMC Public Health* 2009;9:340.
29. Pereira Duquia R, da Silva Dos Santos I, de Almeida H, Martins Souza PR, de Avelar Breunig J, Zouboulis CC. Epidemiology of Acne Vulgaris in 18-Year-Old Male Army Conscripts in a South Brazilian City. *Dermatology* 2017.
30. LaRosa CL, Quach KA, Koons K, Kunselman AR, Zhu J, Thiboutot DM, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(2):318-22.
31. Abo El-Fetoh NM, Alenezi NG, Alshamari NG, Alenezi OG. Epidemiology of acne vulgaris in adolescent male students in Arar, Kingdom of Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc* 2016;91(3):144-149.
32. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017.
33. Aksu AE, Metintas S, Saracoglu ZN, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I, et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(12):1503-9.
34. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1129-35.

35. Wolkenstein P, Misery L, Amici JM, Maghia R, Branchoux S, Cazeau C, et al. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology* 2015;230(1):34-9.
36. Block SG, Valins WE, Caperton CV, Viera MH, Amini S, Berman B. Exacerbation of facial acne vulgaris after consuming pure chocolate. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(4):e114-5.
37. Rigopoulos D, Gregoriou S, Ifandi A, Efstathiou G, Georgala S, Chalkias J, et al. Coping with acne: beliefs and perceptions in a sample of secondary school Greek pupils. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(6):806-10.
38. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatol* 2012;12:13.
39. Caperton C, Block S, Viera M, Keri J, Berman B. Double-blind, Placebo-controlled Study Assessing the Effect of Chocolate Consumption in Subjects with a History of Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7(5):19-23.
40. Nguyen QG, Markus R, Katta R. Diet and acne: an exploratory survey study of patient beliefs. *Dermatol Pract Concept* 2016;6(2):21-7.
41. Vongraviopap S, Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. *Int J Dermatol* 2016;55(5):587-91.
42. Delost GR, Delost ME, Lloyd J. The impact of chocolate consumption on acne vulgaris in college students: A randomized crossover study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):220-2.
43. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):107-15.

44. Logan AC. Dietary fat, fiber, and acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6):1092-3.
45. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY, et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2014;94(5):521-5.
46. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;18(10):833-41.
47. Danby FW. Nutrition and acne. *Clin Dermatol* 2010;28(6):598-604.
48. Kumari R, Thappa DM. Role of insulin resistance and diet in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79(3):291-9.
49. Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol* 2012;4(1):20-32.
50. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:371-88.
51. Berra B, Rizzo AM. Glycemic index, glycemic load: new evidence for a link with acne. *J Am Coll Nutr* 2009;28 Suppl:450S-454S.
52. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol* 2013;22(5):311-5.
53. Melnik BC. FoxO1 - the key for the pathogenesis and therapy of acne? *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(2):105-14.
54. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(6):1039.e1-1039.e12.
55. Dougan P, Rafikhah N. Dark and White Chocolate consumption and Acne Vulgaris: A case-control study. *Asian Journal of Clinical Nutrition* 2014;6(2):35-40.

56. El Darouti MA, Zeid OA, Abdel Halim DM, Hegazy RA, Kadry D, Shehab DI, et al. Salty and spicy food; are they involved in the pathogenesis of acne vulgaris? A case controlled study. *J Cosmet Dermatol* 2016;15(2):145-9.
57. Mohebbipour A, Sadeghi-Bazargani H, Mansouri M. Sunflower Seed and Acne Vulgaris. *Iran Red Crescent Med J* 2015;17(9):e16544.
58. Ali G, Mehtab K, Sheikh ZA, Ali HG, Abdel Kader S, Mansoor H, et al. Beliefs and perceptions of acne among a sample of students from Sindh Medical College, Karachi. *J Pak Med Assoc* 2010;60(1):51-4.