

CÍNTIA RODRIGUES DE AZEVEDO

Universidade do Grande Rio, UNIGRANRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RENATO RIBEIRO NOGUEIRA FERRAZ

Universidade Nove de Julho, UNINOVE, São Paulo, SP, Brasil.

*Recebido em dezembro de 2018.
Aprovado em março de 2019.*

USO DE VITAMINA C COMO TRATAMENTO COADJUVANTE DE DOENÇAS ÓSSEAS: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

RESUMO

Introdução: O ácido ascórbico é um nutriente essencial envolvido na formação de colágeno, e sua deficiência está associada ao desenvolvimento ósseo anormal. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura buscando identificar possíveis evidências clínicas relacionadas ao uso de vitamina C (ácido ascórbico) como tratamento coadjuvante de doenças ósseas. **Método:** A busca pelos artigos foi realizada na base PUBMED, utilizando as estratégias de busca ("ascorbic acid"[Title] AND fractures[Title]) e (("vitamin c"[Title] OR "ascorbic acid" [Title] AND fractures[Title])). **Síntese de Evidências:** A suplementação de ácido ascórbico não é recomendada para crianças em fase de crescimento, visto se relacionar com o maior risco de fraturas. Verificou-se que a suplementação está associada à redução dos índices de distrofia simpática reflexa após fraturas de punho e rádio distal, do número de fraturas em mulheres menopausadas, dos riscos de osteoporose em homens negros, e dos casos de síndrome dolorosa regional complexa após fraturas do punho. A dose recomendada na maioria dos estudos foi de 500 mg ao dia. Sugere-se a realização de estudos com período de acompanhamento acima de um ano para verificar se os efeitos identificados na maioria dos trabalhos revisados se repetirão quando avaliados em maior escala e por um período de tempo mais longo.

Palavras-Chave: Nutrologia; Ácido ascórbico; Vitamina C; Doenças ósseas; Ortopedia.

USE OF VITAMIN C AS A CO-ADJUVANT TREATMENT OF BONE DISEASES: SYNTHESIS OF CLINICAL EVIDENCES

ABSTRACT

Introduction: Ascorbic acid is an essential nutrient involved in the collagen synthesis, and its deficiency is associated with abnormal bone development. **Aim:** To carry out a literature review in order to identify possible clinical evidences related to the use of vitamin C (ascorbic acid) as adjunctive treatment of bone diseases. **METHODS:** The articles search was carried out in the PUBMED database, using the search strategies ("ascorbic acid" [Title] AND fractures [Title]) and (("vitamin c" [Title] OR "ascorbic acid" fractures [Title])). **Summary of Evidences:** Ascorbic acid supplementation is not recommended for growing children, as it relates to the increased fractures risk. It has been found that supplementation is associated with a reduction in the rates of reflex sympathetic dystrophy after distal radius and wrist fractures, with the number of fractures in menopausal women, with the risk of osteoporosis in black men, and with the complex regional pain syndrome after wrist fractures. The recommended dose in most studies was 500 mg daily. In conclusion, it is suggested to carry out follow-up studies over a year to verify if the effects identified in most of the reviewed papers will be repeated when evaluated on a larger scale and for a longer period of time.

Keywords: Nutrology; Ascorbic acid; Vitamin C; Bone diseases; Orthopedics.

INTRODUÇÃO

O ácido ascórbico ou "vitamina C" é um antioxidante monossacarídeo encontrado em animais e plantas. Trata-se de uma vitamina que não pode ser sintetizada pelos seres humanos e, por isso, deve ser obtida a partir da dieta. Nas células, o ácido ascórbico é mantido em sua forma reduzida pela reação com a glutatona, que pode ser catalisada pela dissulfeto isomerase e pelas glutaredoxinas. Dentre suas funções metabólicas, destaca-se a sua capacidade de inativar espécies reativas de oxigênio (LOBO et al., 2010).

A literatura relata os efeitos benéficos da suplementação de ácido ascórbico, por exemplo, no tratamento de doenças inflamatórias crônicas (SORICE et al., 2014), como tratamento coadjuvante de pacientes com sepse (FOWLER et al., 2014), com câncer (DU; CULLEN; BUETTNER, 2012), portadoras de mieloma múltiplo (XIA et al., 2017), dentre outras condições clínicas.

O papel da vitamina C na prevenção e no tratamento de doenças é constantemente avaliado do ponto de vista da medicina baseada em evidências, tendo sido sugeridos uma série de efeitos benéficos no tratamento de variadas doenças. Todavia, vale ressaltar que a prescrição de vitaminas como parte combinada de uma terapia deve levar em consideração possíveis interações medicamentosas, incluindo aquelas relacionadas ao efeito redutor do ácido ascórbico (SHIKH; MAKHOVA, 2015).

A literatura nacional carece de revisões da literatura que tenham objetivado avaliar os efeitos do ácido ascórbico como tratamento coadjuvante das doenças ósseas. Dessa forma, propôs-se a realização da presente revisão com o intuito de fornecer ao profissional de nutrição um material compilado e recente, e que poderá ser consultado para auxiliar na tomada da melhor decisão do ponto de vista clínico.

OBJETIVO

Realizar uma revisão da literatura buscando evidências as principais evidências clínicas relacionadas ao uso de vitamina C (ácido ascórbico) como tratamento coadjuvante de doenças ósseas.

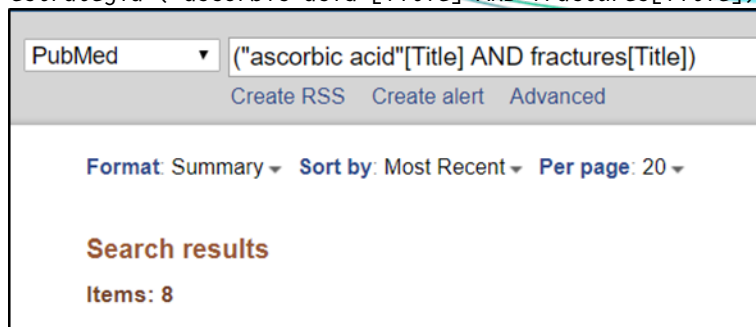
MÉTODO

Trata-se de um estudo exploratório, baseado no método de revisão da literatura com síntese de evidências. A busca pelos artigos foi realizada na base PUBMED, utilizando inicialmente como estratégia de busca a seguinte sequência de palavras-chave e operadores booleanos: ("ascorbic acid"[Title] AND fractures[Title]). Somente artigos científicos foram incluídos nesta revisão, que desconsiderou livros, capítulos de livros, resumos em congressos, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Os artigos selecionados foram inseridos em um software de gerenciamento de referências denominado Zotero (FERRAZ, 2016; ZOTERO, 2018).

RESULTADOS

A busca de referências foi realizada no dia 09 de dezembro de 2018. Após acesso à base foram identificados 8 artigos científicos, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1: Resultados da busca realizada em 09 de dezembro de 2018 na base PUBMED, utilizando a estratégia ("ascorbic acid"[Title] AND fractures[Title]).



Em seguida, os 8 artigos identificados foram inseridos em biblioteca digital montada com o software Zotero, conforme pode ser visualizado na Figura 2.

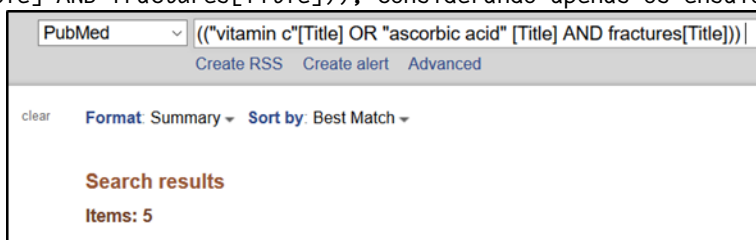
Figura 2: Lista de artigos identificados para revisão.

Titulo	Autor	Ano	Publicação
> Ascorbic acid in tissue in white mice in experimental fractures during a...	Merezhinskii et al.	1955	Voprosy Pitaniia
> Experimental studies on the combined therapy of calcium, ascorbic aci...	Singh e Udupa	1964	Journal of Experimental Medical Sciences
> The effect of calcium and ascorbic acid on healing of fractures in thyro...	Singh e Udupa	1965	The Indian Journal of Medical Research
> Influence of ascorbic acid on the healing process of experimental fract...	Dalla Pria e Semerj...	1966	Archivio "De Vecchi" Per L'anatomia Patologica E La...
> Studies on the effect of combined therapy of anabolic hormone and as...	Gupta e Udupa	1966	The Indian Journal of Medical Research
> Ascorbic acid and fractures in children with myelomeningocele	Repasky et al.	1976	Journal of the American Dietetic Association
> Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fra...	Simon e Hudes	2001	American Journal of Epidemiology
> Ascorbic acid deficiency, iron overload and alcohol abuse underlie the ...	Schnitzler et al.	2005	Calcified Tissue International

Os artigos foram publicados no período de 1955 a 2005, em 8 diferentes revistas. Os autores que mais publicaram trabalhos sobre o tema foram Singh e Udupa, com 2 trabalhos disponibilizados na década de 1960. Os 6 trabalhos restantes foram publicados por diferentes autores.

Ao avaliar as obras selecionadas verificou-se que o artigo publicado por Merezhinskii e colaboradores (1955) na década de 1950, em russo, não estava disponível para revisão. O segundo e terceiro artigos, publicados por Singh e Udupa (1964, 1965) na década de 1960, também não se encontravam disponíveis. O quarto artigo, no idioma italiano, publicado por Dalla Pria e Semerjian (1966) na década de 1960, também não foi identificado para revisão. O quinto artigo, cujos autores foram Gupta e Udupa (1966), também na década de 1960, não se encontrava disponíveis no formato digitalizado. Dessa forma, restaram para revisão apenas 3 artigos da primeira busca, gerando a necessidade de uma nova busca, que por sua vez foi realizada utilizando a estratégia (("vitamin c"[Title] OR "ascorbic acid" [Title] AND fractures[Title])), considerando apenas os ensaios clínicos. A segunda busca identificou 5 novos trabalhos, conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3: Resultado da nova busca realizada com a estratégia (("vitamin c"[Title] OR "ascorbic acid" [Title] AND fractures[Title])), considerando apenas os ensaios clínicos.



Os novos artigos foram inseridos em biblioteca digital juntos aos 3 artigos da primeira busca, constituindo uma amostra final de 8 trabalhos (Figura 4).

Figura 4: Lista final de trabalhos revisados, incluindo a primeira e a segunda buscas.

Título	Autor	Ano	Publicação
> Ascorbic acid and fractures in children with myelomeningocele	Repasky et al.	1976	Journal of the American Dietetic Association
> Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrists	Zollinger et al.	1999	Lancet (London, England)
> [Lower incidence of posttraumatic dystrophy in wrist fractures after pro...	De Lange-de Klerk	2000	Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde
> Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fra...	Simon e Hudes	2001	American Journal of Epidemiology
> [Vitamin C and prevention of reflex sympathetic dystrophy following su...	Cazeneuve et al.	2002	Acta Orthopaedica Belgica
> Ascorbic acid deficiency, iron overload and alcohol abuse underlie the ...	Schnitzler et al.	2005	Calcified Tissue International
> Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients wit...	Zollinger et al.	2007	The Journal of Bone and Joint Surgery. American Vo...
> The influence of vitamin C on the outcome of distal radial fractures: a d...	Ekrol et al.	2014	The Journal of Bone and Joint Surgery. American Vo...

Os artigos incluídos na lista final foram publicados entre os anos de 1976 e 2014. O autor com o maior número de trabalhos (2 no total) foi Zollinger et al. (ZOLLINGER et al., 1999, 2007), e a revista mais citada foi o The Journal of Bone and Joint Surgery (American Volume), com um total de dois artigos (2014; 2007). Os 8 trabalhos foram lidos na íntegra e apresentados em ordem cronológica na próxima seção.

REVISÃO DA LITERATURA

Repasky et al (1976), em 1976, avaliaram a ingestão de ácido ascórbico em 67 pacientes com mielomeningocele, com idades entre 1 e 8 anos, que foram divididos em dois grupos (fratura e não-fratura), visando comparar a ingestão de ácido ascórbico entre ambos. Como resultados, os autores observaram que 83% dos pacientes sem fratura haviam excedido o limite permitido de ingestão de alimentos ricos em ácido ascórbico, ou mesmo suplementos desse nutriente, o que aconteceu em 90% dos pacientes que apresentaram fraturas. A conclusão dos autores foi que a suplementação de ácido ascórbico não deve ser recomendada para prevenção de fraturas, e que os efeitos potencialmente prejudiciais do ácido ascórbico em excesso em crianças na fase de crescimento devem ser cuidadosamente considerados.

Zollinger e colaboradores (1999), em 1999, avaliaram 123 adultos com 127 fraturas do punho, portadores de distrofia simpática reflexa (DSR), até então tratados de forma conservadora, alocando-os aleatoriamente para receber ou uma cápsula de 500 mg de vitamina C ou placebo por dia pelo período de 50 dias. Dos pacientes avaliados foram obtidos dados relativos ao sexo, a idade, o lado da fratura, a dominância, o tipo de fratura, a luxação, a redução e as queixas com o gesso. Após um ano de acompanhamento, 52 pacientes com 54 fraturas receberam vitamina C, e 63 pacientes com 65 fraturas receberam placebo. A DSR ocorreu em 4 punhos (7%) no grupo da vitamina C e em 14 (22%) no grupo do placebo. Os autores concluíram o estudo afirmando que, neste estudo prospectivo e duplo-cego, a suplementação de vitamina C foi associada a um menor risco de DSR após fraturas do punho, sustentando a hipótese de que a suplementação traz efeitos benéficos no tocante à profilaxia da DSR, e que poderia ser útil também em outras formas de trauma.

O artigo publicado em 2000 por De Lange-de Klerk (2000), no idioma alemão, não estava disponível no formato eletrônico para revisão.

Simon e Hudes (2001), no ano de 2001, iniciam seu estudo ressaltando que o ácido ascórbico é um nutriente essencial envolvido na formação de colágeno, e sua deficiência estaria associada ao desenvolvimento ósseo anormal. Para examinar a relação do ácido ascórbico com a densidade mineral óssea e a prevalência de fraturas autorreferidas, os autores analisaram dados coletados de 13.080 adultos inscritos no Terceiro Estudo Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES III) durante 1988-1994 (ALEXANDER, 2003). Como foi identificada interação entre tabagismo, história de uso de estrogênio e ácido ascórbico dietético e sérico em mulheres na pós-menopausa, os autores analisaram essas relações estratificadas pelo tabagismo e uso de estrogênio. Como resultados observou-se que a ingestão de ácido ascórbico na dieta foi independentemente associada à densidade mineral óssea entre as mulheres na pré-

menopausa. Já entre os homens, o ácido ascórbico sérico foi associado à densidade mineral óssea, e a ingestão de ácido ascórbico na dieta foi associada com fratura autorreferida. Ainda, entre as mulheres na pós-menopausa sem história de tabagismo ou uso de estrogênio, o ácido ascórbico sérico foi inesperadamente associado pelos autores com menor densidade mineral óssea. No entanto, entre mulheres na pós-menopausa com história de tabagismo e uso de estrogênio, o ácido ascórbico sérico foi associado a uma redução de 49% na prevalência de fraturas. Como conclusão os autores sugeriram que a suplementação dietética e sérica com ácido ascórbico se associou de forma inconsistente com a densidade mineral óssea e redução dos relatos de fratura autorreferida, o que por sua vez necessitava, à época, de novos estudos para avaliarem de forma mais detalhada os efeitos clínicos da referida suplementação.

Cazeneuve et al (2002) fizeram um estudo comparativo de dois grupos de pacientes com fraturas fechadas isoladas do rádio distal, que foram reduzidas e estabilizadas cirurgicamente. O primeiro grupo incluiu 100 pacientes que foram tratados de 1995 a 1998 e que não receberam qualquer suplementação de vitamina C. Já o segundo grupo incluiu 95 pacientes tratados de 1999 a 2002 e que receberam diariamente a administração de um grama de vitamina C por via oral durante 45 dias, começando no dia da fratura. Como resultados os autores observaram que a incidência de DSR foi cinco vezes mais baixa no grupo que recebeu o suplemento de ácido ascórbico, valorizando a vitamina C como uma medida na prevenção da DSR em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de fraturas do rádio distal.

Schnitzler e colaboradores (2005), no ano de 2005, descreveram os achados histomorfométricos de biópsias ósseas da crista ilíaca e marcadores bioquímicos séricos de sobrecarga de ferro e abuso de álcool e ácido ascórbico em 50 pacientes negros, comparando-os com seus controles pareados etnia, idade e sexo. Apesar das evidências relacionadas à sobrecarga de ferro e ao abuso de álcool na maioria dos pacientes avaliados, os níveis de ácido ascórbico também foram maiores nos casos do que nos controles. O volume ósseo, a superfície e espessura de osteoide a espessura trabecular e o número de trabéculas foram menores nos casos. Nestes, a distância entre as trabéculas e a superfície erodida foi maior do que nos controles. A deficiência de ácido ascórbico se apresentou significativamente relacionada à diminuição do volume ósseo, à redução do número de trabéculas, ao aumento da separação trabecular, da superfície osteoide e da superfície erodida. Ao final do estudo os autores concluíram que a osteoporose identificada nos pacientes avaliados era grave, e estava associada à deficiência de ácido ascórbico, sobrecarga de ferro e abuso de álcool.

Zollinger et al. (2007) conduziram um estudo prospectivo multicêntrico e duplo-cego, envolvendo 416 pacientes com 427 fraturas de punho, que por sua vez foram alocados aleatoriamente para tratamento com placebo ou suplementos contendo 200, 500 ou 1.500 mg de vitamina C diariamente, por 50 dias. Ainda, 317 pacientes com 328 fraturas foram randomizados para receber vitamina C, enquanto 99 pacientes com 99 fraturas foram randomizados para receber placebo. A prevalência da síndrome da dor complexa regional foi de 2,4% no grupo vitamina C e de 10,1%, todos idosos e do sexo feminino. A análise das diferentes doses de vitamina C mostrou que a prevalência de síndrome dolorosa complexa regional foi de 4,2% no grupo de 200 mg, 1,8 % no grupo de 500 mg e 1,7% no grupo de 1500 mg. Ainda, queixas precoces se mostraram associadas ao desenvolvimento de síndrome. Como conclusão, os autores afirmaram que a vitamina C reduz a prevalência de síndrome dolorosa regional complexa após fraturas do punho, recomendando uma dose diária de 500 mg pelo período de 50 dias para reduzir a sua ocorrência.

Por fim, Ekrol e colaboradores (2014), conduziram um estudo que recrutou 336 pacientes adultos com fratura aguda na extremidade distal do rádio, randomizados para receber 500 mg de vitamina C ou placebo diariamente por 50 dias após a fratura. Como principais resultados os autores citaram que não houve efeito significativo da vitamina C na qualidade de vida do paciente, avaliada pelos resultados do escore DASH.

Às 6 semanas, os pacientes do grupo da vitamina C apresentaram um déficit significativamente maior de flexão do punho, além de déficit de força de pinça e maior taxa de síndrome da dor regional complexa (SDRC). Às 26 semanas houve maior taxa de complicações e maior dor nos pacientes com fratura deslocada tratados com vitamina C. Como conclusão, os autores afirmaram que a administração de vitamina C não acarretou melhora significativa, no período de um ano, na qualidade de vida, na taxa de SDCR ou na cicatrização óssea de fraturas do rádio distal em comparação com placebo, sustentando que a vitamina C não confere benefícios para os pacientes com a fratura descrita.

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

A suplementação de ácido ascórbico não é recomendada para crianças em fase de crescimento, visto se associar com um maior risco de fraturas. Alguns autores sugeriram que a suplementação está associada à redução dos índices de distrofia simpática reflexa após fraturas de punho e rádio distal, do número de fraturas em mulheres menopausadas, dos riscos de osteoporose em homens negros, e dos casos de síndrome dolorosa regional complexa após fraturas do punho. A dose recomendada na maioria dos estudos foi de 500 mg ao dia. Vale também ressaltar que, como também foram identificados estudos onde a suplementação da vitamina C não trouxe benefícios na prevenção da SDCR ou mesmo no processo de cicatrização óssea de fraturas do rádio distal, sugere-se a realização de estudos com período de acompanhamento acima de um ano para verificar se os efeitos identificados na maioria dos trabalhos se repetirão quando avaliados em maior escala e por um período de tempo mais longo.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, C. M. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, v. 52, p. 1210-1214, 2003.
- CAZENEUVE, J. F. et al. [Vitamin C and prevention of reflex sympathetic dystrophy following surgical management of distal radius fractures]. *Acta Orthopaedica Belgica*, v. 68, n. 5, p. 481-484, 2002.
- DALLA PRIA, A. F.; SEMERJIAN, A. Influence of ascorbic acid on the healing process of experimental fractures and behavior of serum proteins. *Archivio "De Vecchi" Per L'anatomia Patologica E La Medicina Clinica*, v. 47, n. 3, p. 879-899, 1966.
- DE LANGE-DE KLERK, E. S. [Lower incidence of posttraumatic dystrophy in wrist fractures after prophylactic supplementation of vitamin C]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, v. 144, n. 42, p. 2035-2036, 2000.
- DU, J.; CULLEN, J. J.; BUETTNER, G. R. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochimica Et Biophysica Acta*, v. 1826, n. 2, p. 443-457, 2012.
- EKROL, I. et al. The influence of vitamin C on the outcome of distal radial fractures: a double-blind, randomized controlled trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, v. 96, n. 17, p. 1451-1459, 3 set. 2014.
- FERRAZ, R. R. N. Como inserir citações e listar as referências do meu trabalho acadêmico de maneira automatizada? *Redação Científica, Princípios de Estatística e Bases de Epidemiologia para simples mortais*. Erechim: Deviant, 2016. p. 313.
- FOWLER, A. A. et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *Journal of Translational Medicine*, v. 12, p. 32, 2014.

- GUPTA, L. P.; UDUPA, K. N. Studies on the effect of combined therapy of anabolic hormone and ascorbic acid in the treatment of fractures. *The Indian Journal of Medical Research*, v. 54, n. 6, p. 542-550, 1966.
- LOBO, V. et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, v. 4, n. 8, p. 118-126, 2010.
- MEREZHINSKII, M. F.; CHERKASOVA, L. S.; KUTSENKO, Z. M. Ascorbic acid in tissue in white mice in experimental fractures during administration of various types of food. *Voprosy Pitaniia*, v. 14, n. 1, p. 26-30, 1955.
- REPASKY, D.; RICKARD, K.; LINDSETH, R. Ascorbic acid and fractures in children with myelomeningocele. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 69, n. 5, p. 511-513, 1976.
- SCHNITZLER, C. M. et al. Ascorbic acid deficiency, iron overload and alcohol abuse underlie the severe osteoporosis in black African patients with hip fractures--a bone histomorphometric study. *Calcified Tissue International*, v. 76, n. 2, p. 79-89, 2005.
- SHIKH, E. V.; MAKHOVA, A. A. [Role of ascorbic acid and tocopherol in the prevention and treatment of diseases from the standpoint of evidence-based medicine]. *Terapevticheskii Arkhiv*, v. 87, n. 4, p. 98-102, 2015.
- SIMON, J. A.; HUDES, E. S. Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fractures among US adults. *American Journal of Epidemiology*, v. 154, n. 5, p. 427-433, 2001.
- SINGH, R. H.; UDUPA, K. N. Experimental studies on the combined therapy of calcium, ascorbic acid and an anabolic hormone in healing of fractures. *Journal of Experimental Medical Sciences*, v. 8, p. 116-124, 1964.
- SINGH, R. H.; UDUPA, K. N. The effect of calcium and ascorbic acid on healing of fractures in thyroxine treated animals. *The Indian Journal of Medical Research*, v. 53, p. 232-239, 1965.
- SORICE, A. et al. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 14, n. 5, p. 444-452, 2014.
- XIA, J. et al. Multiple Myeloma Tumor Cells are Selectively Killed by Pharmacologically-dosed Ascorbic Acid. *EBioMedicine*, v. 18, p. 41-49, 2017.
- ZOLLINGER, P. E. et al. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, v. 89, n. 7, p. 1424-1431, 2007.
- ZOLLINGER, P. E. et al. Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial. *Lancet (London, England)*, v. 354, n. 9195, p. 2025-2028, 11 dez. 1999.
- ZOTERO. Your personal research assistant. Disponível em: <<https://www.zotero.org/>>. Acesso em: 3 dez. 2018.