



1 2 9 0

UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Hanadi Ramzi Tajouri

Relatório de Estágio sob orientação da Dra. Juliana Pratas e Monografia intitulada “Ascorbato e o sistema nervoso central: como a perspetiva meramente antioxidante é redutora”, sob a orientação do Professor Doutor Nuno Ricardo Ferreira, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Hanadi Ramzi Tajouri

Relatório de Estágio sob orientação da Dra. Juliana Pratas e Monografia intitulada “Ascorbato e o sistema nervoso central: como a perspetiva meramente antioxidante é redutora”, sob a orientação do Professor Doutor Nuno Ricardo Ferreira, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho de 2023

Eu, Hanadi Ramzi Tajouri, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015273894, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Ascorbato e o sistema nervoso central: como a perspetiva meramente antioxidante é redutora” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 28 de junho de 2023.

Hanadi Ramzi Tajouri

(Hanadi Ramzi Tajouri)

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos os professores que me acompanharam no meu percurso académico, as suas disponibilidades e simpatia que expressaram desde o início e que contribuíram para que seja uma melhor profissional de saúde.

Aos meus pais, Hala e Ramzi, que foram os meus grandes conselheiros e também são a razão da minha entrada na universidade de Coimbra, e que me suportaram incondicionalmente nesta etapa importante da minha vida. Sem o seu apoio emocional eu não estaria hoje a escrever estes agradecimentos nem a formar-me como farmacêutica. Uma grande obrigada por tudo.

À Dra. Juliana Pratas, da Farmácia São Tomé, que coordenou todo o meu estágio em farmácia comunitária de forma irrepreensível, por toda a simpatia com que sempre me presenteou, e por me ter introduzido ao mundo que é esta saída profissional, e a toda a restante equipa que me apoiou ao longo destes seis meses.

Ao Professor Doutor Ricardo Ferreira, pela excelente orientação que me proporcionou e pelo apoio, disponibilidade e tempo despendido em orientar esta tese, e pela simpatia que mostrou durante o desenvolvimento da monografia, tornando esta etapa mais tranquila, eficiente e agradável.

A todos os amigos que me acompanharam nesta grande jornada que é um curso superior, e que me proporcionaram uma passagem pela faculdade muito mais agradável e memorável, nomeadamente: Rosana, Andreia, Joana, Maria, Nélio, Dania e Gonçalo. A todos uma muito obrigada por todos os bons momentos que partilhámos e pelos que ainda temos pela frente.

Todos os momentos durante este percurso ficarão para sempre guardados no meu coração.

Obrigada!

Índice

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. ANÁLISE SWOT	11
2.1. PONTOS FORTES	11
2.1.1. LOCALIZAÇÃO DA FARMÁCIA	11
2.1.2. DIMENSÃO FÍSICA DA FARMÁCIA	12
2.1.3. INTEGRAÇÃO E A EQUIPA DA FARMÁCIA	12
2.1.4. GRUPO BIDS	12
2.1.5. SERVIÇOS DISPONÍVEIS	13
2.2. PONTOS FRACOS	13
2.2.1. SISTEMA INFORMÁTICO DUPLO	13
2.2.2. NOME COMERCIAL E DENOMINAÇÃO COMUM INTERNACIONAL (DCI)	14
2.2.3. CONHECIMENTOS TEÓRICOS DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO	14
2.3. OPORTUNIDADES	15
2.3.1. PARTICIPAÇÃO EM FORMAÇÕES	15
2.3.2. PREPARAÇÃO DE MANIPULADOS	15
2.3.3. PARTICIPAÇÃO EM TODAS AS FUNÇÕES	16
2.4. AMEAÇAS	17
2.4.1. RECEITAS MANUAIS	17
2.4.2. MEDICAMENTOS ESGOTADOS	17
3. CASOS PRÁTICOS	18
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

PARTE II - Monografia "Ascorbato e o sistema nervoso central: como a perspetiva meramente antioxidante é redutora"

Índice de Figuras	26
Lista de Abreviaturas	27
ABSTRACT	29
RESUMO	30
1. INTRODUÇÃO	31
1.1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E BIOLÓGICAS DO ASCORBATO	31
1.2. FONTES NA DIETA E DOSE DIÁRIA RECOMENDADA	31
1.3. ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO NO ORGANISMO	33

2.	MECANISMOS DE TRANSPORTE E ACUMULAÇÃO NO CÉREBRO	35
2.1.	O PAPEL DO ASCORBATO COMO NEUROMODULADOR	37
3.	INTERAÇÃO DO ASCORBATO COM O GLUTAMATO	38
4.	ÁCIDO ASCÓRBICO E ACOPLAMENTO NEURO METABÓLICO	40
5.	ASCORBATO E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	44
5.1.	DOENÇA DE ALZHEIMER.....	44
5.2.	DOENÇA DE PARKINSON	48
6.	ASCORBATO E A DOENÇA DEPRESSIVA	49
7.	O ASCORBATO NO TRATAMENTO DO CANCRO: O SEU USO COMO PRO- OXIDANTE	51
8.	CONCLUSÃO	53
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São Tomé



Estágio orientado pela
Dra. Juliana Prata

Lista de Abreviaturas

DCI – Nome comercial e Denominação Comum Internacional

FC – Farmácia Comunitária

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FST – Farmácia São Tomé

Glintt – Global Intelligent Technology

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM – preparação individualizada da medicação

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico tem que estar próximo do público porque a maioria das pessoas escolhe a farmácia para obter respostas rápidas para as suas dúvidas. Em particular, a farmácia comunitária (FC) é o lugar mais visível nesta profissão, e isso reparei durante o meu estágio. A FC é onde as pessoas têm muita confiança em nós e sempre estão a aparecer pessoas a perguntar sobre diversos temas relacionados com a sua saúde. Por esta razão, e para ter essa confiança, temos de estar sempre atualizados sobre o mundo científico e ter boas competências profissionais e de comunicação.^{1;2}

Em Portugal, a profissão farmacêutica e em particular a FC detêm cada vez mais um espaço enorme na saúde pública. Nos meios políticos e científicos é indicada como um dos países da Europa que tem maior número de serviços disponibilizados à população. Além disso, em algumas zonas do país, a FC é o único lugar onde os doentes podem ir, e os farmacêuticos estão disponíveis e capazes de exercer a sua função com proximidade, além de prevenir deslocações desnecessárias aos hospitais e centros de saúde. Em questões menores e não graves, o farmacêutico auxilia através do aconselhamento científico sobre o uso racional do medicamento e ainda presta conselhos para a melhoria do estilo de vida para que o utente seja mais saudável. Portanto, o farmacêutico tem competências qualificadas na farmacoterapia que permitem exercer a sua função nesta área com o uso correto dos medicamentos.³

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) dá-nos a oportunidade para pôr em prática as competências e conhecimentos científicos na FC, pela obrigatoriedade de realização de um estágio curricular no último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) para obtenção do título de formação de farmacêutico. Assim, foi minha escolha realizar o meu estágio curricular apenas nesta área, que é a minha área preferida, e que na minha opinião é uma área principal para cada farmacêutico e que lhe dá sempre mais confiança na parte do aconselhamento do uso de medicamentos e de outros produtos de saúde e bem-estar.

Tive a oportunidade de fazer o meu último estágio académico na farmácia São Tomé (FST) em Condeixa, sob orientação da Diretora Técnica, Dra. Juliana Pratas, que durou cerca de 6 meses, entre os meses de janeiro e junho de 2023.

Iniciei o meu estágio com tarefas de “*BackOffice*”, nomeadamente a arrumação de produtos e medicamentos nos respetivos locais e a familiarização com o sistema Sifarma 2000[®]. Assim tive oportunidade de começar a associar os nomes comerciais com as substâncias ativas e

também os locais de cada produto. Desde o primeiro dia pude assistir e acompanhar a equipa da farmácia nos atendimentos ao balcão para ganhar confiança no aconselhamento, no funcionamento do Sifarma Novo Módulo de Atendimento[®] e, também, para conhecer as pessoas que são clientes da farmácia. Graças à equipa que sempre me ajudou e se demonstrou disponível para responder e ensinar-me as estratégias da farmácia, ganhei a confiança da equipa num curto período de tempo e isso deixou-me mais confortável e contente no local de trabalho. Assim soube que a minha decisão de fazer estágio apenas nesta área foi a mais correta. Depois do primeiro período de adaptação, comecei o atendimento para além das tarefas do “BackOffice”.

O presente relatório tem como objetivo abordar uma análise SWOT (“Strengths” Pontos Fortes, “Weaknesses” Pontos Fracos, “Opportunities” Oportunidades, “Threats” Ameaças) relativa à minha experiência na farmácia.

2. ANÁLISE SWOT

Análise SWOT é uma ferramenta de planeamento que nos permite sistematizar os fatores externos e internos numa dada instituição, ajudando a desenvolver estratégias para maximizar as oportunidades de sucesso e alcançar os objetivos de uma empresa ou projeto de forma geral. Neste caso, aplico esta análise no meu estágio curricular com a construção dos Pontos Fortes (S), Pontos Fracos (W), Oportunidades (O) e Ameaças (T).⁴

Tabela I. Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Localização da Farmácia- Dimensão Física da Farmácia- Integração e a Equipa da Farmácia- Grupo BIDS- Serviços disponíveis	<ul style="list-style-type: none">- Sistema Informático duplo- Nome comercial e Denominação Comum Internacional (DCI)- Conhecimentos teóricos de produtos de uso veterinário	<ul style="list-style-type: none">- Participação em Formações- Preparação de manipulados- Participação em todas as Funções	<ul style="list-style-type: none">- Receitas Manuais- Medicamentos esgotados

2.1. PONTOS FORTES

2.1.1. LOCALIZAÇÃO DA FARMÁCIA

A FST localiza-se no centro-este de Condeixa-a-Nova, e situa-se junto ao CIMACON - Clínica de Imagiologia de Condeixa e ao centro de saúde de Condeixa. Além disso, a localidade de Condeixa é um ponto de passagem muito comum entre o distrito de Coimbra e o distrito de Leiria, pelo que se torna um local estratégico e privilegiado para a circulação de utentes, não só da região, mas também das zonas próximas. Além de estar perto de um mercado semanal que permite uma gama diversificada de utentes, temos ainda uma grande afluência de pessoas, fidelizadas ou não, com uma faixa etária abrangente, necessidades diferentes e condições socioeconómicas diferentes. Posto isto, tive a oportunidade de passar por muitas situações distintas que me ajudaram a aplicar os meus conhecimentos científicos e minhas capacidades de comunicação com o público-alvo, pelo que considero ser um ponto muito forte no meu estágio.

2.1.2. DIMENSÃO FÍSICA DA FARMÁCIA

Esta Farmácia possui um edifício com boas condições e uma área grande que ajuda, de maneira muito boa, ao funcionamento da Farmácia, além de possuir um número adequado de computadores que não cria problemas no trabalho de cada elemento da equipa. Considero um ponto forte pois ajudou-me também a circular na farmácia com mais liberdade e utilizar os computadores no momento que preciso consultar as informações nos sistemas Sifarma®, além de exercer a minha função no atendimento.

2.1.3. INTEGRAÇÃO E A EQUIPA DA FARMÁCIA

A integração do estagiário na equipa e o ambiente do trabalho é fundamental para realizar um estágio saudável e com boas condições. A equipa da FST, constituída por 4 farmacêuticos, 2 técnicos de farmácia e uma técnica auxiliar, num total de 7 pessoas, é uma equipa bem qualificada, simpática, dinâmica, compreensiva e organizada. Desde o primeiro dia senti-me confortável com a equipa, e sempre estiveram disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas e apoiarem-me durante o meu estágio e em todas as tarefas existentes na farmácia. Ainda, tive a oportunidade de trabalhar com toda a equipa em diferentes horários e isso ajudou-me a aprender a lidar com as mesmas tarefas de modos distintos segundo a forma de trabalho de cada farmacêutico/técnico de farmácia. A confiança que criei com a equipa, num curto período, foi um dos maiores pontos fortes do meu estágio, e que me permitiu fazer mais funções antes de chegar ao fim do meu primeiro mês de estágio (que um estagiário normalmente não faz tão cedo). Mais ainda, esta intimidade com a equipa fez-me sentir, em vários momentos, que já era como um elemento definitivo da equipa. Além de plano preparado para apoiar-me e que foi bem pensado e estruturado. Tudo isto teve um impacto muito positivo na minha motivação e foi fundamental para realizar o meu estágio em muitas boas condições.

2.1.4. GRUPO BIDS

A FST pertence ao grupo de farmácias BIDS, o que lhe dá vantagens financeiras na compra de medicamentos e outros produtos de saúde para a farmácia e permite ter acesso a algumas formações interessantes que ajudam a equipa a permanecer constantemente atualizada.

2.1.5. SERVIÇOS DISPONÍVEIS

A FST dispõe diversos serviços farmacêuticos e sociais para melhorar a saúde e o bem-estar do utente, como por exemplo:

- Serviço de podologia efetuada por um profissional externo à farmácia no gabinete privado do utente;
- Consultas de nutrição, diretamente com uma nutricionista. Para complementar este serviço, a farmácia possui suplementos alimentares da EasySlim®, entre outros produtos, o que ajuda os utentes a cumprirem os seus planos dietéticos com maior facilidade;
- Preparação Individualizada da Medicação (PIM): este serviço é um processo que organiza os medicamentos do utente, utilizando caixas dispensadoras conforme a posologia prescrita, com o objetivo de auxiliar o utente na utilização racional do medicamento, aumentando não só a adesão terapêutica, mas também a eficácia e a segurança do medicamento;⁵
- Assistência a lares de idosos e casas de saúde da região;
- Determinação de parâmetros físicos e bioquímicos: as medições são realizadas no gabinete privado do utente e incluem a determinação da pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos e índice de massa corporal, tendo como objetivos a monitorização e a avaliação da adesão à terapêutica. Assim o farmacêutico poderá aconselhar e explicar as medidas farmacológicas e não farmacológicas de forma a adotar um estilo de vida mais saudável no seu dia-a-dia;
- Testes-rápidos de antigénio para deteção da COVID-19 e administração de medicamentos injetáveis e vacinas.

Em resumo, todos estes serviços disponíveis na farmácia comunitária demonstram que o farmacêutico é um profissional de saúde com um papel fundamental na saúde e bem-estar do utente em particular e da população em geral.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. SISTEMA INFORMÁTICO DUPLO

Anteriormente era só usado o Sifarma 2000®, que é um *software* desenvolvido pela Glintt (*Global Intelligent Technology*). Recentemente, este sistema foi atualizado para o Sifarma Novo Módulo de Atendimento®, o que tornou mais complexa a utilização simultânea destes dois sistemas, especialmente no atendimento. Exemplificando, o Sifarma Novo Módulo de

Atendimento[®] só permite realizar atendimentos, sendo o Sifarma 2000[®] usado para as restantes funções, que não existem no novo sistema – isto por vezes cria atraso, confusão e stress durante o atendimento ao utente. Apesar de ter muitas vantagens (organização de stocks; gestão e receção de encomendas; faturação; acesso a informação científica sobre os medicamentos, como indicações terapêuticas, efeitos secundários, interações medicamentosas, posologia e contraindicações; contacto direto com fornecedores, entre outras), considero ser um ponto fraco devido à menor rapidez que advém da utilização concomitante de dois sistemas durante o atendimento. Além disso, a existência diversificada de suplementos alimentares, muitas vezes sem suporte de informações científicas, impede a realização de um correto aconselhamento para os utentes.

2.2.2. NOME COMERCIAL E DENOMINAÇÃO COMUM INTERNACIONAL (DCI)

Quando comecei o atendimento tive algumas dificuldades em associar os nomes comerciais aos respetivos fármacos, pois a maioria dos utentes referem os nomes comerciais e as marcas dos medicamentos, e não a substância ativa. Como, durante o MICF, a ênfase foi dada às substâncias ativas, embora já tenha feito a familiarização com os diferentes nomes comerciais dos medicamentos durante a receção de encomendas e tenha estudado ativamente esta questão, isto criou no início um pequeno stress em alguns atendimentos que já exigem por si mesmos muita prática. Não obstante, tentei sempre resolver esse problema no momento através dos meios informáticos e, claro, recorrendo à equipa da farmácia que estava sempre presente para me apoiar nestas situações. Ao longo do tempo consegui depois associar os princípios ativos com os nomes comerciais e ultrapassei esse obstáculo.

2.2.3. CONHECIMENTOS TEÓRICOS DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

No MICF possuímos uma unidade curricular de medicamentos e produtos de uso veterinário, onde elaborámos e discutimos trabalhos dentro desta temática. Contudo, não se revelou ser muito próximo da realidade, por ser um dos ramos mais importantes no aconselhamento farmacêutico, tive receio várias vezes destas questões por parte dos utentes, no início do estágio, por serem mais específicas e não me sentir preparada para responder corretamente ao que me era pedido. Considero ter sido um ponto fraco no início, mas ao longo do tempo consegui ultrapassá-lo com o meu estudo e a pesquisa durante o estágio.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. PARTICIPAÇÃO EM FORMAÇÕES

A atualizações de conhecimentos científicos para um profissional de saúde é fundamental para sempre fazer um bom aconselhamento ao utente. Assim, tive várias oportunidades ao longo do meu estágio para assistir a diferentes formações, presenciais ou *online*, juntamente com a restante equipa. Entre todas estas formações destaco: Dextazin[®], que é um medicamento utilizado na cessação tabágica; Lafemidia[™] para infeções vaginais; Aquilea Sono[®] para indução do sono; Ceregumil[®], um suplemento alimentar; Colagénius Beauty[®]; e Fisiocrem[®] para o alívio da dor e promoção do bem-estar dos músculos e articulações.

Adicionalmente, também assisti a formações da Tilman[®] no que concerne ao: Nasafytol[®], que melhora a imunidade e a saúde das vias respiratórias; Cholesfytol[®], que é redutor de colesterol; Flexofytol[®] na dor aguda e crónica; Antimetil[®] para as náuseas e vómitos; Centelys[®], um creme para as frieiras e pele gretada; Plantil[®], um xarope para tosse seca e mista; e também fui convidada pela equipa para uma formação organizada pela Cooprofar[®], no Hotel Vila Galé, para assistir a uma formação sobre parasitas externos dos animais de companhia, entre outros.

Considero ser uma oportunidade bastante enriquecedora no meu estágio, pois é um suporte crucial na realização de um atendimento e aconselhamento com mais confiança, para além de aumentar os meus conhecimentos científicos e práticos.

2.3.2. PREPARAÇÃO DE MANIPULADOS

A preparação de medicamentos manipulados é uma prática que existe há décadas e que ainda é exercida nas farmácias comunitárias de forma contínua, pois há alguns princípios ativos que não estão na mesma fórmula farmacêutica em conjunto ou que não estão nas dosagens precisas e que a indústria farmacêutica não produz.

No MICF tivemos, ao longo do seu curso, várias unidades curriculares com parte laboratorial, e ainda mais especificamente para aprender a fazer medicamentos e produtos cosméticos, tema que sempre me fascinou. Na FST tive a oportunidade de assistir e de preparar alguns manipulados, nomeadamente: pomadas para psoríase, xaropes e soluções alcoólicas saturadas de ácido bórico de 60% para a inflamação do ouvido, entre outros.

Esta oportunidade foi muito positiva pois, para além de permitir ver as substâncias ativas e as dosagens usadas que não existem no mercado farmacêutico em conjunto, permitiu-me aprender a preencher a ficha do respetivo medicamento, e a parte do cálculo de preço final do produto, entre outros métodos relacionados com o mesmo.

2.3.3. PARTICIPAÇÃO EM TODAS AS FUNÇÕES

Iniciei o meu estágio com a arrumação e organização de medicamentos e produtos nos respetivos locais, para me ajudar a familiarizar com os produtos e também com o espaço da farmácia. Assisti, também, os restantes membros da equipa a efetuarem o atendimento ao público, desde o primeiro dia, pois considero ser sempre vantajoso para o estagiário ouvir o que é dito durante o aconselhamento e a dispensa de medicamentos e produtos de saúde.

Dias depois tive de ajudar a equipa na receção de encomendas, onde tive de verificar e gerir os prazos de validade de cada produto, e aprendi a fazer as margens e os preços dos produtos. Esta tarefa foi uma grande responsabilidade para mim, que no início foi feita sob a supervisão de um dos elementos da equipa, e esta confiança que me deram permitiu-me estar mais motivada e tentar fazer um bom trabalho sempre que possível. Esta parte foi um dos maiores pontos positivos no meu estágio, pois a maioria dos estagiários não tem essa oportunidade para fazê-lo tão detalhadamente. Embora a complexidade desta tarefa no início, gostei bastante e ainda me ajudou a perceber em detalhe como se faz a entrada de encomendas desde o início até ao ponto de guardar as faturas. Além disso aprendi sobre como realizar devoluções de produtos aos fornecedores, porque pode ocorrer erros nas encomendas que chegam à farmácia, como erros na faturação ou nas quantidades. Sejam estas encomendas provenientes dos 3 armazenistas e fornecedores principais para a FST (Alliance Healthcare, OCP e Plural) entre outros.

O trabalho de “*BackOffice*” é um mundo, e tem sempre coisas para fazer. Todos os dias aprendi coisas novas e tive também a oportunidade de realizar, além da entrada de encomendas, o atendimento onde consegui aprender mais pela comunicação e a interação com o utente, pois na prática é sempre diferente e permite aprender mais coisas que não se consegue só pelo acompanhamento a assistir.

Assisti à Preparação Individualizada de Medicação (PIM), que é um dos serviços bastante importante na farmácia, especialmente para os idosos que têm dificuldades na utilização de medicamentos, nos horários certos e nas posologias corretas. Este serviço contribui para a boa adesão à terapêutica.

Ainda, pude fazer medições de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a glicémia, o colesterol total e a pressão arterial. Nesta tarefa conversamos também com o utente, especialmente quando os resultados ficam fora dos valores de referência, tentando aconselhar através de um conjunto de medidas não farmacológicas.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. RECEITAS MANUAIS

Considero uma ameaça porque tive muita dificuldade em algumas receitas em compreender o que estava escrito, o que criou um atraso no atendimento e também receio de interpretar mal o medicamento prescrito pelo médico, colocando a saúde do utente em risco.

As receitas manuais são apenas permitidas em certas condições, como por exemplo, em situações de falência informática, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição no domicílio e, ainda, prescrição até 40 receitas manuais por mês. Com a prática este problema é ultrapassado, e foi exatamente o que aconteceu ao longo do meu estágio.

2.4.2. MEDICAMENTOS ESGOTADOS

Esta questão cria uma preocupação enorme à população, pois a falta de medicamentos (e especialmente quando não há alternativas aos mesmos), torna-se um problema difícil de explicar aos utentes, e os farmacêuticos têm de saber lidar com a situação e explicar da melhor forma, ou mesmo procurar alternativas se possível e transmitir esta informação ao utente para que ele tente contactar o médico mais uma vez para alterar a receita. Enquanto estagiária, muitas vezes no atendimento tento ver outras alternativas do mesmo grupo homogêneo ou por o seu medicamento genérico ou também contactar outras farmácias que pertencem ao mesmo dono e ver se elas têm, ou informar o utente que não há mesmo alternativas e tem de voltar ao médico para tentar substituir o tratamento. Embora providos com uma explicação cuidada, há ainda alguns utentes que pretendem mesmo aquele tratamento. Nestas situações tentamos até mesmo fazer listas destes produtos e colocar o contacto do utente para entrarmos em contacto quando voltar a existir *stock*, apesar de ser impossível prever quando. Considero assim esta questão como uma ameaça, pois durante o meu estágio tinha de tentar resolver a situação e às vezes não consigo por causa da indisponibilidade do produto a nível nacional.

3. CASOS PRÁTICOS

Caso I

Utente do sexo masculino, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia e apresenta uma receita contendo Atorvastatina, queixando-se de ter dores musculares e câibras desde que começou este medicamento e pediu-me opinião sobre uma possível solução.

Resumidamente, expliquei que estes sintomas podem aparecer como efeito secundário da toma de Estatinas, que muitas pessoas podem ter porque as Estatinas são um grupo de medicamentos que inibem a enzima HMG-CoA redutase, responsável pela produção de colesterol no fígado. Ao inibir essa enzima, as Estatinas reduzem a quantidade de colesterol produzido pelo corpo, reduzindo assim os níveis de colesterol no sangue e prevenir doenças cardiovascular.^{6; 7}

Embora as Estatinas sejam de um modo geral seguras e eficazes, elas podem ter efeitos secundários em algumas pessoas, incluindo a diminuição dos níveis de magnésio no organismo, que é um mineral essencial para a função muscular, justificando-se assim estes episódios de dores musculares e/ou câibras. No entanto, aconselhei-lhe o uso um suplemento alimentar Magnésio Rapid[®] ou MagnésioCard[®], para reforçar estes níveis de Magnésio, além de ter cuidado com a parte alimentar, e dei exemplos como as bananas. Adicionei que temos um produto à base de plantas, como por exemplo o CholesFytol[®], com arroz vermelho que tem a mesma função das Estatinas sem estes sintomas, o que pode ser uma alternativa ao medicamento, mas é sempre melhor ir ao médico se a situação se agravar. O senhor aceitou estes conselhos e vai experimentar a suplementação com Magnésio, e caso não seja suficiente, poderá voltar para experimentar o CholesFytol[®].^{8; 9}

Caso II

Uma senhora, com cerca de 50 anos, dirige-se à farmácia queixando-se de comichão, dor e desconforto anal. Fiz algumas perguntas exploratórias para perceber melhor a sua situação, tais como “se faz muito esforço ao defecar, se tem tido alguma hemorragia”. Após a utente responder negativamente, decidi aconselhar o creme retal Procto-Glyvenol[®], indicado para o tratamento de hemorroidas tanto internas como externas, que possui um anestésico local (o Cloridrato de Lidocaína que permite obter o alívio do prurido, ardor e dor causadas pelas hemorróidas) e um anti-inflamatório (o Tribenosido que reduz a permeabilidade capilar e melhora o tónus vascular. Possui igualmente propriedades anti-inflamatórias e exerce uma ação antagonista sobre uma série de substâncias endógenas que desempenham um papel

importante como mediadores no desenvolvimento do processo inflamatório e na indução da dor.), e aconselhei uma terapia oral como Daflon[®] de 1000mg que vai aliviar rapidamente a dor, o desconforto e o sangramento, devido à sua ação sobre as células inflamatórias e à sua capacidade de proteger as veias hemorroidárias.^{10; 11} Além disso, acrescentei como medidas não farmacológicas: não fazer esforço ao defecar para não gravar as hemorroidas nem dar origem a fissuras; diminuição do consumo de álcool e café por serem irritantes para a mucosa; manter a área anal bem lavada com água e sabão, recorrendo a compressas ou toalhetes higiénicos lubrificados para a secagem; banhos de “assento” em água tépida, durante 10-15 minutos, 2 a 3 vezes por dia uma vez que ajuda no relaxamento do espasmo muscular anal. Finalizei o atendimento com a advertência de que, se a situação se agravar, que deverá dirigir-se ao médico.¹²

Caso III

Utente do sexo masculino com cerca de 30 anos de idade dirige-se à farmácia, pedindo algo para a diarreia, pois teria de ir trabalhar por várias horas e não queria sentir-se desconfortável. Comecei por fazer algumas perguntas exploratórias para conseguir ajudar e fazer um bom aconselhamento, como por exemplo “quando começou a diarreia, se tinha febre, se as fezes contêm sangue e se tem alguma doença intestinal”. O utente respondeu negativamente a todas as perguntas, acrescentando que a diarreia começou há dois dias.

Expliquei que a diarreia provavelmente tivesse origem viral, assim, seria autolimitada resolvendo-se para a maioria das pessoas num curto período de tempo. Dada a situação do utente, aconselhei a utilização de Imodium Rapid[®] (loperamida, 2mg) que vai reduzir o volume das fezes e aumentar a sua consistência, dando um alívio rápido e eficaz. Ainda, tem a vantagem de se dissolver rapidamente na língua sem a necessidade de água. Indiquei que teria de começar com a toma de 2 comprimidos, e de seguida um comprimido após cada dejeção diarreica. Adicionei também alguns conselhos não farmacológicos, como a importância da hidratação que poderia ser feita através de soluções com eletrólitos ou simplesmente beber muita água (pois a diarreia provoca desidratação); recomendei também a toma de um probiótico, o Advancis Bacilpro[®], para regularizar a flora intestinal (porque durante a diarreia há desequilíbrio da microbiota intestinal), tomando 2 vezes por dia até o término da embalagem. Por fim, alertei o utente que deveria interromper a terapia e consultar um médico caso não observasse melhorias em 2 dias.^{13; 14}

Caso IV

Utente do sexo feminino, com cerca de 20 anos, dirige-se à farmácia para comprar Differin[®], um tratamento para acne. Ao iniciar o atendimento ela informa que necessita do meu conselho para ter uma rotina de higiene complementar ao tratamento. Comecei por explicar que estes tipos de tratamentos à base retinoides são fortes, precisando sempre de limpeza, hidratação e proteção. Portanto, aconselhei um creme hidratante de marca Avene[®] (Creme Suavizante Cleanance Hydra) que possui uma textura cremosa e não oleosa que nutre e restabelece o conforto da pele e que é indicado para a pele sujeita a irritação, para aplicar duas vezes ao dia de manhã e à noite (quando se sinta a secura na pele). Além disso, aconselhei um protetor solar da marca La Roche-Posay[®] (Fluido invisível sem perfume Anthelios UVMUNE 400 FPS 50+) que é muito bom para pele sensível e reativa por ter uma textura leve e invisível. Aconselhei a aplicação de 2 em 2 horas para não haver nenhuma irritação por causa da radiação, porque este tipo de tratamentos tornam a pele mais fotossensível. Finalmente, aconselhei um lavante que contenha ácido salicílico da marca La Roche-Posay[®] (Effaclar Gel) para aplicar duas vezes ao dia. A utente aceitou as minhas recomendações.^{15; 16}

Caso V

Utente do sexo masculino, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia queixando-se de tosse, dores de garganta e nariz entupido. No início comecei por fazer algumas perguntas exploratórias, tais como, “que tipo de tosse, se tomou alguma medicação, se tinha febre, se é diabético, dificuldade respiratória ou se tinha uma doença associada”. O utente respondeu que a tosse é produtiva, respondendo negativamente às restantes perguntas. O utente mencionou já ter feito um teste rápido de antígeno contra a COVID-19, o qual deu negativo. Assim, comecei por aconselhar a toma de Macifen[®] para o alívio da dor de garganta, que contém flurbiprofeno (anti-inflamatório), e expliquei que teria de dissolver lentamente uma pastilha na boca a cada 3 - 6 horas, no máximo de 5 pastilhas por dia.^{17; 18} Relativamente à tosse, aconselhei Acetilcisteína Azevedos 600[®], um comprimido por dia, sob a forma de comprimidos efervescentes, que é um adjuvante mucolítico no tratamento antibacteriano das infeções respiratórias, facilitando a eliminação de muco e aliviando a tosse.¹⁹ Além disso, aconselhei o descongestionante Aquilea Respira Spray Nasal[®], uma solução salina hipertónica, aplicando 1 ou 2 pulverizações em cada narina, as vezes que forem necessárias. Finalizei o atendimento aconselhando o Imunavit comprimidos efervescentes, um suplemento alimentar à base de vitamina C que ajuda a reforçar o sistema imunitário, e para tomar até o fim.²⁰ O utente aceitou as minhas recomendações.

Caso VI

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia e solicita algo para o herpes labial. Perguntei se me poderia mostrar o herpes, e observei que o mesmo estava numa fase inicial, com as vesículas ainda intactas. Também perguntei quando apareceu, ao qual a utente respondeu ter começado ontem. Deste modo, dispensei o Zovirax[®] de 50 mg/g, creme constituído por Aciclovir, um antivírico que ajuda ainda na diminuição da dor e na cicatrização. Expliquei que deveria aplicar 5 vezes por dia, de 4 em 4 horas e durante 4 dias, e avisei que no caso de as lesões ainda estarem presentes ao fim de 10 dias que teria que ir ao médico. Além disso, informei a utente de que o herpes labial é uma doença infecciosa de origem viral, sendo contagiosa até ao desaparecimento da lesão, e que o tratamento deveria ter começado aquando do início dos primeiros sintomas, como formigamento e inflamação. Também aconselhei a realização de um reforço do sistema imunitário com um suplemento alimentar de vitamina C e que, quando a lesão chegar à fase de cicatrização, poderia utilizar o Cicalfate Bálsamo Reparador Lábios de marca Avene[®] para ajudar na cicatrização e nutrição da zona afetada.^{21; 22}

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A minha experiência no estágio na farmácia São Tomé, que foi muito enriquecedora a todos os níveis, permitiu-me estar mais próxima da realidade da minha área e perceber de maneira mais profunda a função do farmacêutico em detalhe, no dia-a-dia, e a sua ação ao nível do bem-estar da população. Ainda, deu-me a oportunidade de aplicar os meus conhecimentos científicos do MIFC na prática, para além de aprender mais estratégias, conceitos e novas competências para o meu desenvolvimento e crescimento, quer ao nível pessoal quer ao nível profissional, para poder seguir o meu percurso profissional de forma mais autónoma e efetuar um atendimento adequado.

Uma grande obrigada à equipa da FST que me integrou bem durante estes 6 meses. Obrigada pela sua paciência, simpatia, amizade e disponibilidade para sempre que eu precisei da sua ajuda. E, não menos importante, uma obrigada aos utentes, especialmente aos utentes fidelizados, pela confiança e paciência demonstradas perante o meu trabalho durante o estágio curricular. Assim, posso concluir que este estágio curricular na FST foi muito positivo e ajudou-me a alargar os meus horizontes, ensinando-me como ser um profissional de excelência nesta área.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Ser farmacêutico em Portugal - Há + Vida** - [Consult. 3 abr. 2023]. Disponível em: <https://hamaisvida.pt/ser-farmaceutico-em-portugal/>
2. **Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 3 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
3. **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 3 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
4. **SWOT analysis | Business Queensland** - [Consult. 3 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.business.qld.gov.au/running-business/planning/swot-analysis>
5. **Norma Geral** – Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt>
6. TAYLOR, Fiona *et al.* - Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 1469493X. 2017:5 (2013). doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
7. LIAO, James K.; LAUFS, Ulrich - Pleiotropic effects of statins. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. ISSN 03621642. 45:2005) 89–118. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748.
8. INFOMED. Base de dados de medicamentos de uso humano on-line. - magnésio (Substância Ativa/DCI). Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
9. SAHEBKAR, Amirhossein *et al.* - Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. **Nutrition**. ISSN 18731244. 32:11–12 (2016) 1179–1192. doi:10.1016/j.nut.2016.04.007.
10. INFOMED. Base de dados de medicamentos de uso humano on-line. - Procto-Glyvenol (Nome de Medicamento). Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
11. **Doença Hemorroidária - Daflon** - [Consult. 20 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.daflon.pt/doenca-hemorroidaria/>

12. LOHSIRIWAT, Varut - Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 21:31 (2015) 9245–9252. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9245.
13. **APROVADO EM 20-12-2022 INFARMED RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO -**
14. **Advancis Bacilpro Intestinal - Sistema Digestivo | Advancis -** [Consult. 3 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/sistema-digestivo/bacilpro-intestinal/>
15. **10 tips for clearing acne in darker skin tones -** [Consult. 3 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/acne/diy/skin-color>
16. **How dermatologists treat acne -** [Consult. 3 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/acne/derm-treat#>
17. INFOMED. Base de dados de medicamentos de uso humano on-line. - Macifen(Substância Ativa/DCI). Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
18. **Infomed -** [Consult. 3 abr. 2023]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFO MED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=0c807830e18711e7b805bbba1e05887d.
19. INFOMED. Base de dados de medicamentos de uso humano on-line. - Acetilcisteína (Substância Ativa/DCI). Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>.
20. CARR, Anitra C.; MAGGINI, Silvia - Vitamin C and immune function. **Nutrients**. ISSN 20726643. 9:11 (2017). doi: 10.3390/nu9111211.
21. **APROVADO EM 30-04-2021 INFARMED RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO -**
22. **Cicalfate Bálsamo Reparador dos Lábios, protege e nutre | Eau Thermale Avène -** [Consult. 20 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.eau-thermale-avene.pt/p/cicalfate-balsamo-reparador-labios-3282770101263-2a18b894>

PARTE II

Monografia

“Ascorbato e o sistema nervoso central: como a perspetiva
meramente antioxidante é redutora”

Orientada pelo

Professor Doutor Nuno Ricardo Ferreira

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura Molecular do Ácido Ascórbico.....	31
Figura 2. Transporte do Ascorbato.....	33
Figura 3. Distribuição do Ascorbato no Organismo.....	34
Figura 4. Transporte do Ascorbato, Acumulação nos Neurónios e Reciclagem por via da Redução do Ácido Desidroascórbico.....	36
Figura 5. O Ascorbato e o seu Papel no Acoplamento Neurometabólico.....	42
Figura 6. Funções do Ascorbato na Interface de Diferentes Vias Moleculares associadas ao Envelhecimento Biológico.....	47
Figura 7. Distúrbio de Depressão <i>Major</i>	51
Figura 8. Mecanismo dos Efeitos Anti Tumoriais do Ascorbato.....	52

Lista de Abreviaturas

ADP – Adenosina Difosfato

AMPA – α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido-isoxazolpropiónico

ASC – Ascorbato

ATP – Adenosina Trifosfato

AUC – Área Sob a Curva

Ca⁺² – Cálcio

C_{max} – Concentração de Fármaco

DA – Doença de Alzheimer

DHA – Ácido Dehidroascórbico

DM – Depressão *Major*

DP – Doença de Parkinson

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EAAT – Transportadores Aniónicos de Glutamato de Alta Afinidade

GLUTs – Transportadores de Glicose

GP – Glutathione Peroxidase

GSH – Glutathione

GSSG – Forma Oxidada da Glutathione

HMP – Via Hexose Monofosfato

H₂O₂ – Peróxido de Hidrogénio

LCR – Líquido Cefaloraquidiano

LD – Levodopa

LDH5 – Isoenzima de Lactato Desidrogenase

MCT – Transportadores de Monocarboxilato

mTOR – Alvo Mamífero da Sinalização da Rapamicina no Cérebro

NADP – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato

Na⁺K⁺ATPase – Bomba de Sódio-Potássio ATPase

NMDA – *N*-metil-*D*-aspartato

NO – Óxido Nítrico

PI – Iodeto de Propídio

PI3K – Fosfatidilinositol-3-cinase

SFN – Sulforafano

SNC – Sistema Nervoso Central

SVCTs – Transportadores Dependentes de Sódio

Tmax – Tempo Respetivo

Vit C – Vitamina C

VPP – Pentose-Fosfato

α-sin – α-sinucleína

ABSTRACT

Ascorbate is a carbohydrate that acts as a cofactor for some enzymes and performs various functions, including enzyme activation, reduction of oxidative stress, and reinforcement of the immune system. This vitamin is a cofactor of dopamine- β -hydroxylase, which catalyses the hydroxylation of the side chain of dopamine to form norepinephrine, as well as other enzymes involved in neuropeptide biosynthesis. In addition to its incorporation in the function of glutamatergic and dopaminergic neurons and gliogenesis, it may have beneficial effects in preventing neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Understanding these properties is important to comprehend the role of ascorbate in human health and the therapeutic potential of this vitamin in various clinical conditions.

Keywords: ascorbate, nervous system, neurodegenerative diseases, neurons, oxidative stress.

RESUMO

O ascorbato é um hidrato de carbono que atua como cofator para algumas enzimas e desempenha várias funções, incluindo a ativação de enzimas, a redução do stress oxidativo e o reforço do sistema imunitário. Esta vitamina é um cofator da dopamina- β -hidroxilase, que catalisa a hidroxilação da cadeia lateral da dopamina para formar norepinefrina e outras enzimas envolvidas na biossíntese de neuropeptídeos. Além da sua incorporação na função dos neurónios glutamatérgicos e dopaminérgicos e na síntese de células de glia, poderá ter efeitos benéficos na prevenção de doenças neurodegenerativas, como na Doença de Alzheimer e na Doença de Parkinson. A compreensão dessas propriedades é importante para entender o papel do ascorbato na saúde humana e o potencial terapêutico dessa vitamina em várias condições clínicas.

Palavras-chave: ascorbato, sistema nervoso, doenças neurodegenerativas, neurónios, stress oxidativo.

I. INTRODUÇÃO

I.1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E BIOLÓGICAS DO ASCORBATO

A vitamina C (Vit C) ou ácido ascórbico, é um hidrato de carbono simples de baixo peso molecular que possui uma estrutura eno-diol que o torna num dador de eletrões (Fig.1), e atua como cofator para algumas enzimas em mamíferos.

A Vit C não é sintetizada pelo organismo, sendo assim apenas obtida através da dieta alimentar.

¹ Após ingestão da Vit C, esta é absorvida e, em contacto com o pH fisiológico, passa a estar presente na sua forma reduzida, o ascorbato (ASC). ² Uma vez que esta é a forma que existe no pH fisiológico, será esta a designação que será usada ao longo desta monografia.

Esta vitamina desempenha funções na ativação de várias enzimas, na redução do stress oxidativo e no reforço do sistema imune. ¹ Além disso, funciona como uma molécula antioxidante e neuromoduladora no cérebro, podendo atingir concentrações na ordem dos mM nos neurónios e astrócitos. ³ O ASC é acumulado em diferentes tecidos e fluidos corporais em concentrações diferentes, sendo que estas concentrações plasmáticas e tecidulares são dependentes da quantidade consumida, da biodisponibilidade e da excreção renal. A entrada de ASC para os tecidos é assegurada essencialmente por dois transportadores dependentes de sódio que são específicos para o ASC. Já o produto da oxidação do ASC, o ácido dehidroascórbico (DHA), é transportado por transportadores de glicose. ^{4;5} O mesmo é solúvel em água, ou seja, o excesso é excretado na urina para manter os níveis plasmáticos homeostáticos da vitamina. ⁶

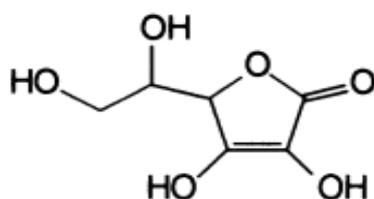


Figura 1. Estrutura Molecular do Ácido Ascórbico

Adaptada de ⁷

I.2. FONTES NA DIETA E DOSE DIÁRIA RECOMENDADA

Tal como referido anteriormente, o ASC não é sintetizado pelo organismo humano devido à ausência da enzima *L*-gluconolactona oxidase, que está envolvida na última etapa da via de síntese de ASC. ^{7;9} Por esta razão, o ASC deverá ser obtido a partir da dieta, através da

ingestão de frutas (como, por exemplo, kiwi, melão, laranja, melancia) e de vegetais (como alface, couve-flor, cenouras, pimenta verde e vermelha, pepino e tomate). Os kiwis, brócolos, pimento e a goiaba são as principais fontes de ASC na dieta, mas é importante realçar que cada alimento possui diferentes concentrações desta vitamina¹⁰, tal como se apresenta na Tabela I. Eventualmente, em situações indicadas pelo profissional de saúde, poderá ser necessário recorrer ao reforço desta vitamina através de suplementos alimentares.^{2; 11; 12}

Tabela I. Fontes alimentares de Vitamina C e respetivo teor (mg/100g).

Fontes Alimentares	Teor de Vitamina C
Goiaba	89–980 mg
Kiwi	60–78 mg
Morango	65 mg
Laranja	41–58 mg
Maçã	11–35 mg
Pera	7–29 mg
Brócolos	25–130 mg
Tomate	9–17 mg
Pimento	107–154 mg

De acordo com a literatura, a dose diária recomendada de ASC, de um modo geral, situa-se entre 45 e 90 mg. Particularmente, para homens com idade superior a 18 anos a dose diária recomendada é de 90 mg, e de 75 mg para mulheres com idade superior a 18 anos.¹¹

No entanto, há estudos que sugerem que a necessidade diária é dificilmente ou de todo avaliável, dado que depende de vários fatores, como o estado fisiológico, o stress e a presença de doenças. No entanto, as recomendações variam entre 40 a 120 mg/dia em vários países. Esta dose representa a análise da necessidade normal de ASC em humanos. Contudo, apesar da toma desta vitamina em doses tão elevadas se considerar segura, a sua administração deve ser sempre ponderada em função do estado de saúde do utente, sendo que a sua toma não é recomendada diariamente nas pessoas saudáveis.^{6, 13}

Na verdade, uma única dose oral de ASC entre 5 a 10 g produz alguns efeitos adversos, como diarreia osmótica transitória e/ou inchaço abdominal com dor e desconforto intestinal, isto porque o ASC não é absorvido e é degradado no intestino.

Relativamente à deficiência em ASC, o escorbuto é a doença mais comum, e apresenta sintomas como olhos e boca seca, dispneia, edema, fraqueza, fadiga e depressão.¹³

1.3. ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO NO ORGANISMO

O ácido ascórbico existe principalmente em duas formas *in vivo*: a forma reduzida (ASC) e a forma oxidada (DHA).¹⁴ A DHA atravessa principalmente as membranas dos vasos sanguíneos e das células intestinais por intermédio de transportadores da glicose (GLUT), ocorrendo depois a sua redução a ASC a nível intracelular.

A absorção intestinal de ASC ocorre através de um processo de transporte ativo dependente de sódio que é saturável e dependente da dose.¹³ A acumulação do ASC em neutrófilos e linfócitos é mediado por transportadores de alta e baixa afinidade.¹³ Em mamíferos, esta é feita através da membrana plasmática é feita a partir de transportadores dependentes de sódio (SVCTs), permitindo assim que ocorra um gradiente de concentração desde o plasma até ao espaço intracelular, passando a sua concentração da ordem de grandeza μM para mM .¹⁵

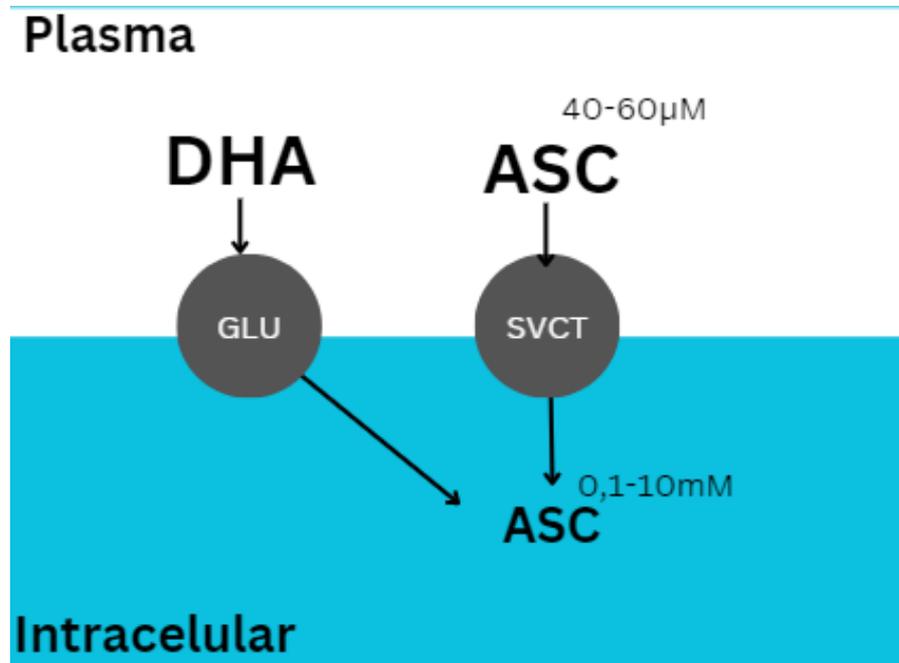


Figura 2. Transporte do Ascorbato.

Devido à eficiente transformação intracelular de DHA em ASC pela maioria das células, a capacidade total de ASC disponível é considerada uma combinação conjunta de ASC e DHA. No que diz respeito ao ASC, há três vias potenciais de transporte através da membrana celular (como a difusão passiva, difusão facilitada e transporte ativo). Esta substância é predominantemente representada pela sua forma aniónica (>99,9%) em pH neutro e é altamente solúvel em água. Então, só será capaz de se difundir através da membrana plasmática a uma taxa relativamente lenta, mesmo na presença de um gradiente de concentração considerável. No entanto, em ambiente estomacal (pH 1) ou em ambiente intestinal, mais

propriamente intestino delgado (pH 5), a proporção de ASC não ionizado aumenta para 99,9% e 15%, respetivamente. Nestas condições locais, a difusão passiva possivelmente pode desempenhar um papel mais significativo na sua absorção. A distribuição do ASC é altamente compartimentada, como está representado na Fig.3, ou seja, vários órgãos possuem mecanismos dependentes de concentração para a retenção do ASC, mantendo níveis elevados em momentos de fornecimento inadequado em detrimento de outros órgãos. Este gradiente de concentração muitas vezes é criado por transporte ativo, através dos transportadores dependentes de sódio, que podem ser SVCT1 e SVCT2. Além disso, os mecanismos de absorção e reabsorção dependentes da concentração contribuem para o controlo homeostático do ASC.

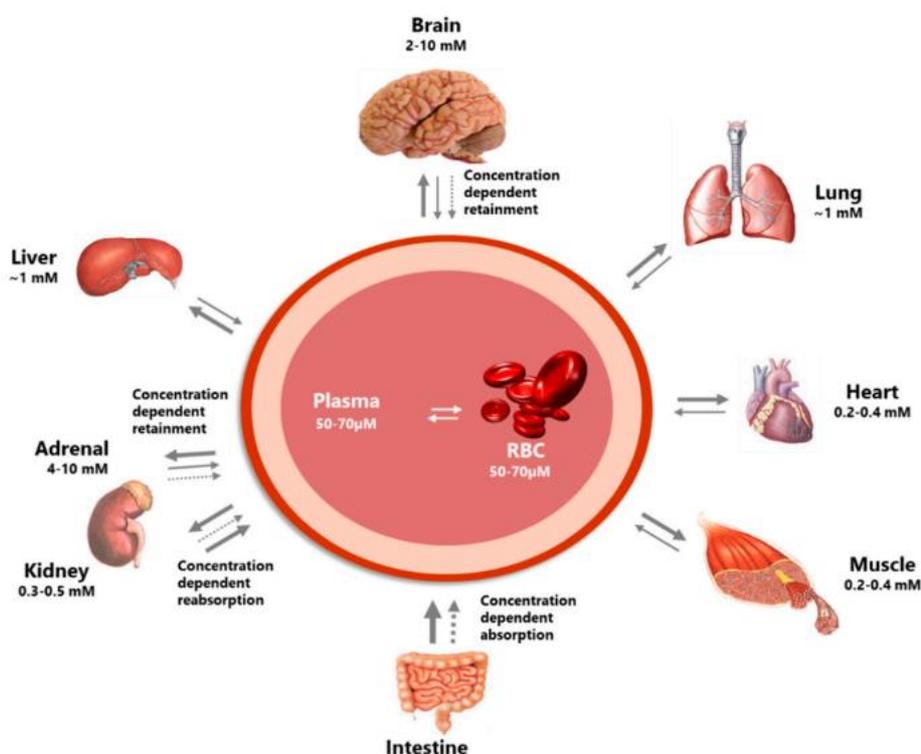


Figura 3. Distribuição do Ascorbato no Organismo

Adaptada de ¹⁴

Em contraste com a captação e recaptção epitelial de ASC mediada pelo SVCT1 de alta capacidade/baixa afinidade, a distribuição da corrente sanguínea para os vários tecidos é efetuada principalmente através do SVCT2, sendo este um transportador de baixa capacidade/alta afinidade de ASC, e amplamente expresso em todos os órgãos. As respetivas capacidades de transporte e afinidades para o ASC enquadram-se bem com a ideia de que o SVCT1 medeia a homeostase sistémica de ASC, enquanto o SVCT2 assegura os processos locais. Isso é particularmente evidente para o cérebro, que mantém uma das maiores

concentrações de ASC no organismo. Acredita-se que o transporte de ASC para o cérebro ocorra através de SVCT2 localizados no plexo coróide, embora haja outros mecanismos que também possam estar envolvidos. Além da sua concentração notavelmente alta em estado estacionário, o cérebro também se distingue pela sua capacidade de retenção de ASC durante os estados de deficiência. Esta retenção ocorre à custa de outros órgãos e foi proposta como essencial para a manutenção da função cerebral adequada.

Por fim, durante a repleção, o cérebro, assim como as glândulas suprarrenais, têm uma afinidade notável pelo ASC. Esta particularidade foi explorada de forma a criar um sistema de entrega de fármacos específicos para situações de cancro no cérebro. Fazendo uso dos mecanismos endógenos de transporte desta vitamina, o ASC foi ligado à superfície de lipossomas contendo princípios ativos usados na quimioterapia, tais como a Gemcitabina para um tratamento mais eficiente. Exemplificando, um estudo sobre cancro do pâncreas demonstrou-se que a Gemcitabina, administrada em combinação com altas doses de ASC (4g/kg, por via intraperitoneal, duas vezes por dia), conseguiu-se uma inibição significativa do crescimento tumoral em ratos portadores de xenotransplantes pancreáticos, comparativamente aos grupos de controlo e Gemcitabina isoladamente.^{14; 16}

2. MECANISMOS DE TRANSPORTE E ACUMULAÇÃO NO CÉREBRO

Tal como referido na secção anterior, as maiores concentrações de ASC no corpo humano encontram-se no cérebro e nos tecidos neuro-endócrinos, como por exemplo nas glândulas suprarrenais. O alcance da homeostase da concentração cerebral de ASC é conseguido através de dois processos básicos: pelo transporte ativo de ASC do sangue para o líquido cefalorraquidiano (LCR) e também ainda por mecanismos de captação celular de ASC que mantêm as concentrações elevadas do ASC no LCR e nos neurónios. A chave fundamental neste processo é a capacidade de sustentar os gradientes de concentração de ASC do plasma para o LCR através do plexo coróide, e do LCR e do espaço extracelular para os neurónios (Fig.4). Em cada fase deste processo de transporte a concentração do ASC é de aproximadamente 40-60 μM no plasma, 100-500 μM no LCR e 1-10 mM no interior das células cerebrais.^{8; 17}

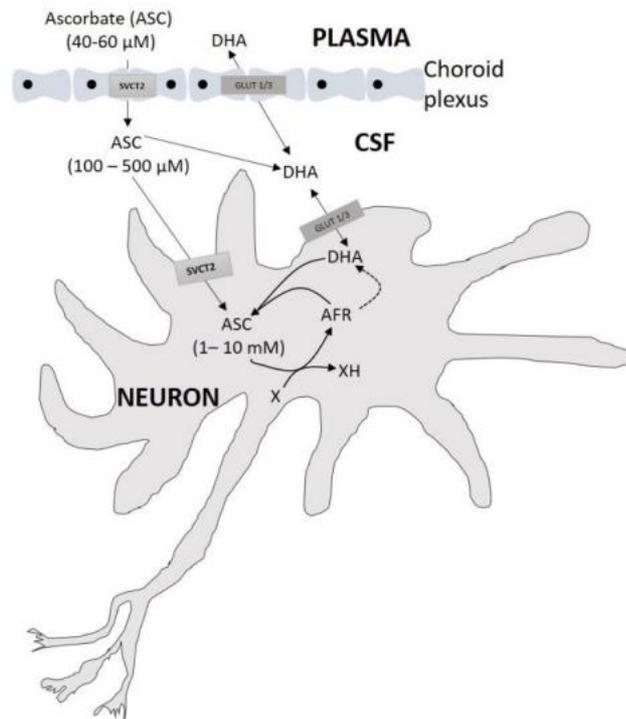


Figura 4. Transporte do ascorbato, acumulação nos neurónios e reciclagem por via da redução do ácido desidroascórbico.

Adaptada de ²

A partir do LCR, o ASC pode entrar nos neurónios e nas células da glia, essencialmente através de dois mecanismos de transporte, como os SVCT2 e os GLUT. Como referido anteriormente, estes transportadores permitem a acumulação do ASC dentro das células contra um gradiente de concentração. Este é compartimentado diferencialmente entre neurónios e células gliais, com uma concentração intracelular média de 10 mM em neurónios e de 1 mM nas células gliais. É importante reforçar que esta diferença é consistente com as distintas taxas estimadas de metabolismo oxidativo nessas células, que é dez vezes maior nos neurónios do que nas células da glia. ¹⁷

Um mecanismo alternativo para a entrada de ASC através da barreira hematoencefálica é o transporte de DHA pelo GLUT1, com a subsequente redução de DHA em ASC uma vez no cérebro. E o DHA neuronal pode ser libertado através do GLUT1 ou GLUT3 e os astrócitos devem absorvê-lo através do GLUT1, dado que a forma oxidada do ASC, DHA, é transportada pelos GLUTs.

Além disso, o ASC pode entrar nos neurónios e nas células da glia utilizando partido de reações de oxidação-redução. Após oxidação do ASC a DHA, este por sua vez é recaptado pelas células do sistema nervoso central (SNC) pelos GLUTs onde, ao nível intracelular, é reduzido de volta à forma ASC. ²

É possível que os neurónios usem ambas as vias para manter os níveis adequados de ASC intracelular, embora o transporte através dos SVCT2 possa ter uma maior contribuição na amplificação do gradiente de concentração de ASC do LCR para os neurónios.

Ao contrário dos neurónios, a absorção do ASC pelas células da glia no cérebro não parece necessitar do transporte através dos SVCT2, pelo que a absorção e a redução de DHA parece ser a única forma de absorção do ASC.

Além do movimento de entrada do ASC nos neurónios e nas células da glia, este é também libertado de ambas as células. Por exemplo, a libertação desta vitamina para o exterior das células poderá ser necessária para contribuir para a homeostase dos níveis extracelulares de ASC no cérebro, sendo que os níveis extracelulares de ASC no cérebro variam consoante as várias formas de atividade neuronal.^{2, 13}

Estas assimetrias em termos de concentração e de fluxo de ASC que se verificam entre o cérebro e outros órgãos, e até mesmo nas diferentes regiões e células cerebrais, apontam claramente para um papel fulcral e multifacetado do ASC no cérebro.³

2.1. O PAPEL DO ASCORBATO COMO NEUROMODULADOR

A evidência científica mostra que o ASC funciona como neuromodulador da transmissão glutamatérgica, dopaminérgica, colinérgica, GABAérgica e reações relacionadas de várias formas: previne a ligação de neurotransmissores aos respetivos recetores; modula a recaptção e libertação de neurotransmissores, e também atua como cofator na sua síntese; interfere na recaptção pré-sináptica do glutamato.³ Por exemplo, numa revisão conduzida por *Hiroshi Katsuki*, é referido que o ASC reduz reversivelmente os potenciais sinápticos e aumenta irreversivelmente a excitabilidade direta dos neurónios neocorticais, embora não altere o potencial de membrana e a resistência de entrada dos neurónios. Existem ainda várias evidências que sugerem interações do ASC com sistemas dopaminérgicos. Particularmente, infusões intraventriculares ou intraestriatais de ASC concomitantes com haloperidol, antagonista da dopamina, demonstraram atenuar a resposta comportamental à anfetamina, indicando que, a um certo nível, o ASC antagoniza a ação sináptica da dopamina.⁷ Por outro lado, há também evidência que a ativação comportamental e a administração sistémica de anfetamina conduzem a um aumento da libertação de ASC no estriado, sugerindo uma ligação entre estes e os sistemas dopaminérgicos.⁸

Além disso, a deficiência de ASC no cérebro está associada à redução da angiogénese (processo que envolve a formação de novos vasos sanguíneos a partir dos pré-existentes), à

disfunção vascular e à produção de óxido nítrico (NO) responsável pela vasodilatação, e que durante a angiogênese, a hipóxia ou a produção de vários fatores angiogênicos poderiam induzir a liberação de NO das células endoteliais.^{18; 19; 20}

Apesar das diferentes evidências da ação do ASC como neuromodulador, os mecanismos celulares que regulam esta ação continuam, em grande parte, por esclarecer na sua totalidade, mas podem ser explicados parcialmente pelos efeitos do ASC (dependentes da sua concentração) ao nível da ligação aos diferentes recetores (glutamatérgicos e dopaminérgicos), o que vai influenciar a sua liberação e recaptação, bem como da sua ação ao nível da atividade de diferentes enzimas responsáveis pela síntese destes neurotransmissores.

3. INTERAÇÃO DO ASCORBATO COM O GLUTAMATO

Recentemente, o ASC tem vindo a ganhar um interesse enquanto neuromodulador das vias de sinalização dependentes de glutamato, que é um aminoácido abundante no SNC e que tem várias funções fisiológicas (neurotransmissor excitatório, papel na sinalização, plasticidade sináptica que reforça o seu papel nas funções de aprendizagem e de memória).²¹ O glutamato exerce a sua função sinalizadora através da ligação a recetores ionotrópicos, onde se destacam os recetores *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) e α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido-isoxazolpropiónico (AMPA). Para além destes, o glutamato também se pode a recetores metabotrópicos.²²

Os locais do cérebro com altas concentrações de glutamato como o córtex e hipocampo, também contêm altos níveis de ASC.⁷ O glutamato no cérebro desencadeia também a produção de NO em neurónios, e este último está envolvido num grande número de processos, desde a memória e aprendizagem até ao acoplamento neurovascular.

Estudos recentes envolvendo a modulação da dinâmica do glutamato através do ASC e a sua relação com mudanças no comportamentais em murganhos verificaram que essa modulação é complexa, dependendo da área estudada no cérebro, nível da atividade comportamental e do nível do ASC extracelular.

A este respeito num estudo conduzido por *Ciani* e *Groneng* foi possível concluir que uma das funções do ASC está relacionada com a proteção dos neurónios em situações de excitotoxicidade, ou seja, situações de toxicidade a nível neuronal provocadas pela permanência prolongada de glutamato na fenda sináptica sem ser novamente internalizado.²³ Esta proteção está ligada à ativação do recetor de NMDA e consequente prevenção da

indução da degeneração celular provocada pelo glutamato e da morte nas células granulares cultivadas do cérebro. Apesar de ainda não ser claro quais os mecanismos através dos quais o ASC influencia a transmissão neuronal, estes poderão estar relacionados com as alterações do estado redox no recetor NMDA, ou com a eliminação de espécies reativas de oxigénio produzidas que advêm da ativação do recetor. Devido à interação próxima do ASC com os neurotransmissores dopamina e glutamato, e a sua relação com o desenvolvimento de distúrbios neuronais, foram realizados estudos sobre o ASC como antioxidante terapêutico em casos de doenças neuronais, como por exemplo a doença de Alzheimer (DA) e de doença de Parkinson (DP).²

Outro mecanismo que pode estar relacionado com a modulação do ASC na sinalização do glutamato é através dos transportadores aniónicos de glutamato de alta afinidade (EAAT2 e EAAT3), que são responsáveis pela eliminação do glutamato da fenda sináptica enquanto libertam o ASC pelo mecanismo de heterotroca mencionado anteriormente. Além disso, a ativação dos recetores de glutamato NMDA induz a produção de NO (que tem como funções: vasodilatação, modulação do sistema imunitário, neurotransmissor retrógrado nas sinapses, facilita o fluxo sanguíneo cerebral e também desempenha papéis importantes na sinalização intracelular nos neurónios, desde a regulação do estado metabólico neuronal até o crescimento da espinha dendrítica) através da ativação da enzima NO sintase. Assim sendo, a regulação negativa dos recetores NMDA pelo ASC leva a uma diminuição na produção de NO e à inibição da via L-arginina-NO-guanosina 3,5-monofosfato cíclica.

Curiosamente, as medições em tempo real e simultâneas de ASC e de NO no hipocampo mostraram um alto grau de correlação temporal e espacial entre eles, indicando que o ASC é libertado após a produção de NO. Esta libertação pode ter dois conceitos possíveis: quando a produção de NO está dentro dos níveis fisiológicos normais, o ASC funciona como um protetor contra a oxidação precoce do NO e permite que ele atinja outras células e vasos sanguíneos, promovendo a vasodilatação e neuromodulação. Quando o NO está acima das concentrações normais devido aos níveis excessivos de glutamato na fenda sináptica (excitotoxicidade), a libertação de ASC é aumentada para proteger as células da toxicidade induzida por glutamato através da produção excessiva de NO. Ao mesmo tempo, é interessante observar que não apenas o NO modula a libertação de ASC, mas também o ASC extracelular modula a produção de NO, reforçando ainda mais a dinâmica entre estas duas moléculas. Dada a ligação que existe entre o NO, o ASC, o glutamato e o distúrbio depressivo *major*, esta via mostra pode ter grande interesse como um alvo terapêutico para este tipo de patologia, incluindo a depressão resistente ao tratamento.^{24; 25}

4. ÁCIDO ASCÓRBICO E ACOPLAMENTO NEURO METABÓLICO

A entrada do ASC nas células nervosas pode influenciar as suas vias metabólicas, tendo a capacidade de inibir o consumo de glicose ou de estimular o transporte de lactato. Isto deve-se ao fluxo de ASC entre astrócitos e neurónios, impulsionado pela atividade neuronal e que faz parte do processo de renovação do ASC. Castro *et al.*, (2007-2008), publicou alguns dados sugerindo que o ASC pode atuar como modulador do metabolismo neuronal e atuar como um antioxidante, reduzindo as espécies reativas de oxigénio em moléculas estáveis.²⁶

Grande parte da energia consumida pelo cérebro é utilizada na restauração do potencial de repouso da membrana após a despolarização neuronal, nomeadamente pela bomba de sódio-potássio ATPase ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$). Esta atividade neuronal representa 80% do consumo de energia do cérebro, enquanto os restantes 20% suportam outros processos como a renovação de neurotransmissores ou o transporte axonal e dendrítico. A glicose é a fonte de energia essencial para o cérebro humano, pelo que é necessária uma glicémia na ordem dos 5 mM/L para manter a sua funcionalidade. Quando as concentrações baixam para níveis mais baixos, entre 2 a 3 mM/L, já ocorre algum comprometimento cognitivo, enquanto que níveis inferiores a 1 mM/L provocam evidente confusão mental.

O cérebro é um órgão complexo composto por uma variedade de células, cada uma com diferentes necessidades metabólicas. Os neurónios, astrócitos, oligodendrócitos e células endoteliais capilares têm uma alta taxa de metabolismo oxidativo e todas as células cerebrais utilizam como fonte de energia a glicose, através dos seus transportadores GLUT, via GLUT1, e parte da glicose é metabolizada a lactato na via do piruvato pela isoenzima lactato desidrogenase (LDH5). De seguida, o lactato é sintetizado dentro dos astrócitos e libertado no espaço intersticial do cérebro através dos transportadores de monocarboxilato (MCT) e pode servir como combustível energético e captado pelos neurónios. Existem 14 membros de MCT, mas pelos dados de análises cinéticas são apenas conhecidos os MCT1-4. O MCT2 encontra-se principalmente em neurónios e a sua expressão aumenta com a maturidade neuronal e sinaptogénese. De facto, foi também observado que a expressão de MCT2 em células neuronais aumenta na presença de alguns neurotransmissores. A captação de glutamato pelos astrócitos aumenta o uso de glicose e a libertação de lactato das células.^{26; 27}

Outra via metabólica para a oxidação da glicose é a via da pentose-fosfato (VPP). Em células pós-mitóticas, como neurónios, a maior parte do NADPH derivado da VPP é usado

principalmente como cofator para a via de regeneração da glutathiona (GSH), que é reduzida da sua forma oxidada (GSSG) numa reação catalisada pela glutathiona redutase.²⁶

Durante muitos anos acreditou-se que a glicose era praticamente o único combustível metabólico para as células cerebrais, mas nos últimos 15 anos houve uma mudança de paradigma.

Estudos *in vivo* demonstraram que o ASC estimula o uso do lactato ao invés da glicose como substrato energético preferencial para sustentar a atividade sináptica, desempenhando assim um papel importante no processo denominado *astrocyte-neuron lactate shuttle*, que sugere que a libertação de lactato pelos astrócitos é estimulada pelo *uptake* de glutamato, seguido depois pelo *uptake* de lactato pelos neurónios, que servirá de substrato para a produção de energia, ou seja, este processo propõe que, em condições de repouso, os neurónios consomem primariamente glicose, enquanto durante a atividade sináptica consomem preferencialmente lactato. Durante esta alteração metabólica, o ASC é libertado das células da glia e absorvido pelos neurónios onde há restrição no transporte e utilização de glicose. Isso permite a absorção de lactato e o seu uso como fonte primária de energia pelos neurónios. Além disso, o ASC intracelular é capaz de estimular o transporte de lactato em neurónios e nas células que expressam GLUT3. Uma vez que o ASC é capaz de alterar a preferência por substratos energéticos, este mecanismo é conhecido como o *switch* metabólico do ASC.

O glutamato mostrou ser capaz de estimular a libertação de ASC a partir de astrócitos enquanto os neurónios podem absorver o ASC via transportadores SVCT. O ASC intracelular é então capaz de inibir o uso de glicose e estimular a captação de lactato pelos neurónios.²⁶ A interação entre o ASC e o glutamato está também patente na modulação do metabolismo energético dos neurónios. O glutamato é responsável, não apenas pelo processo de acoplamento neurovascular (fundamental na função cerebral e que consiste no acoplamento entre o aumento da atividade sináptica e o subsequente aumento do fluxo sanguíneo) mas também pela estimulação da glicólise e a libertação de lactato nos astrócitos, quando é removido do LCR e é recaptado pelas células.²⁴

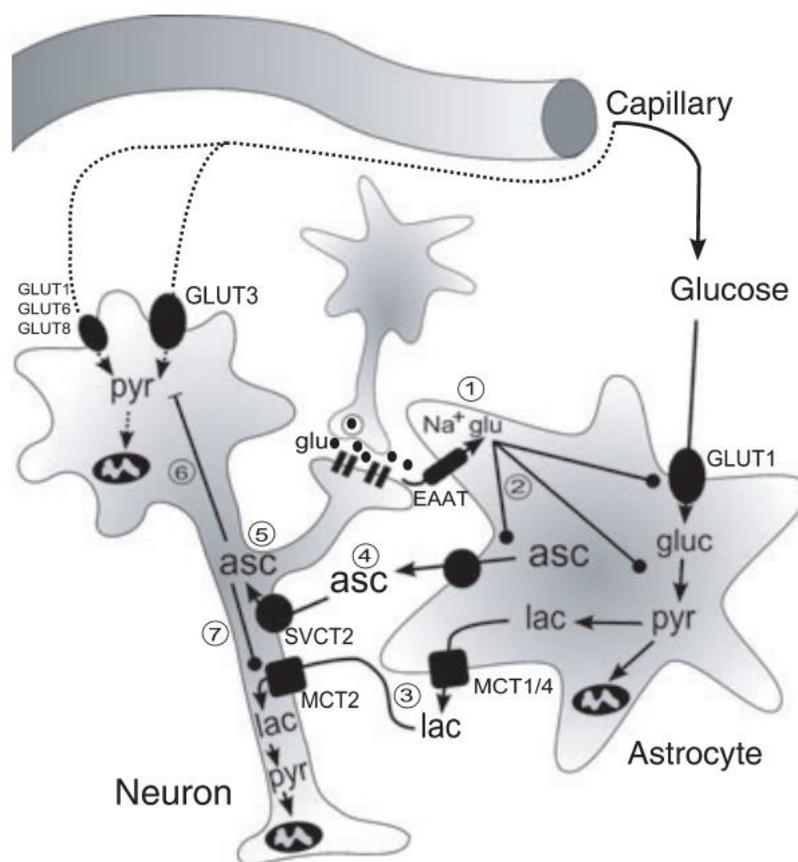


Figura 5. O ascorbato e o seu papel no acoplamento neurometabólico.

Adaptada de²⁶

Como é mostrado na Fig.5, durante a atividade sináptica glutamatérgica, a glicose fornecida pelo sangue é absorvida pelos astrócitos e oxidada predominantemente a lactato (1). A entrada de glutamato e o Na⁺ nos astrócitos estimula o transporte de glicose, glicólise e efluxo de lactato (2). O lactato é absorvido pelos neurónios para suportar as suas necessidades energéticas (3). A captação de glutamato também estimula a libertação de ASC dos astrócitos (4). O ASC entra nos neurónios através do SVCT2 (5). O ASC intracelular inibe o consumo de glicose (6) e estimula a captação de lactato nos neurónios (7).²⁶

Foi descrito que a absorção de glutamato por essas células estimula o transporte de glicose mediado por GLUT1. A ativação metabólica dos astrócitos é um passo fundamental no acoplamento metabólico entre as células cerebrais.

Curiosamente, após uma exposição de culturas celulares de neurónios e astrócitos ao glutamato, houve uma estimulação da utilização de glicose nos astrócitos foi concomitante com uma rápida inibição do transporte de glicose para os neurónios e só foi aumentada se o lactato estivesse presente no meio de cultura. O glutamato inibe o transporte de glicose para os neurónios, e conseqüentemente inibe a glicólise (cuja ativação excessiva leva ao stress

oxidativo e à apoptose dos neurónios), tornando assim necessária, nos neurónios, a utilização do lactato como substrato.²⁶

Nestas circunstâncias a glicose é utilizada pelos neurónios, que confrontados com um aumento a concentração de glicose utilizam a via hexose monofosfato (HMP) para produzir Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato (NADP), com a função de proteger os neurónios das espécies reativas de oxigénio. Em estudos recentes, num meio de cultura celular, a abstinência de glicose causou uma inibição de 50% da transmissão sináptica nos neurónios do hipocampo. No entanto, o fornecimento de glicose dos astrócitos restaurou a atividade dos neurónios.

Este efeito foi o mesmo para a entrega de lactato, mas não ocorreu na presença do inibidor do transportador de monocarboxilato que transporta o lactato para os neurónios, o que confirma claramente que a glicose dos astrócitos é metabolizada em lactato, que é então usado pelos neurónios para manter a sua atividade sináptica. O fluxo do ASC dos astrócitos para os neurónios durante a atividade sináptica é considerado essencial para proteger os neurónios contra danos oxidativos e modulação do metabolismo neuronal, permitindo assim a produção ideal de Adenosina Trifosfato (ATP). Além disso, a presença destes sistemas de transporte permite que o ASC se mova entre as células cerebrais.^{26; 27; 28}

O neurotransmissor glutamato é captado pelos astrócitos através de transportadores de aminoácidos excitatórios. Este tipo de transporte provoca um aumento de sódio intracelular, que estimula a $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ pela ligação ao sódio intracelular. A ativação da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ permite uma redução na relação Adenosina Trifosfato/Adenosina Difosfato (ATP/ADP), e por sua vez, ativação da glicólise e da glicogenólise. Além disso, a glicose é oxidada pela via das pentoses fosfato para produzir NADPH e manter o equilíbrio redox, reduzindo assim a glutatona e o ASC. O ASC é libertado pelos astrócitos e é captado pelos neurónios para os proteger das espécies oxidativas.

Nos astrócitos, o glutamato é capaz de se ligar aos recetores ionotrópicos, em especial os recetores NMDA que depois vão ativar os canais de cálcio (Ca^{+2}). Sabe-se que o ASC é conhecido por afetar vários processos metabólicos que é diretamente associado ao sistema imunológico.^{27; 28}

5. ASCORBATO E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

O ASC, dado o seu efeito neuromodulador e antioxidante, tem sido estudado no âmbito de várias doenças neurodegenerativas como a DA e a DP, tanto em modelos animais como em modelos humanos com resultados promissores. Exemplificando, um estudo de *Perrig et al.* realizado em homens e mulheres entre 65 e 94 anos da idade que procurava averiguar a eficácia do ASC na memória e na proteção da função cognitiva, e os resultados foram positivos.¹³

Para além do seu papel na transmissão glutamatérgica e dopaminérgica, o ASC atua como um cofator essencial na síntese de norepinefrina e a libertação de norepinefrina e acetilcolina das vesículas sinápticas. Da mesma forma, o mesmo é um cofator essencial na síntese de muitos neuropeptídeos e, em concentrações fisiológicas, aumenta a libertação de peptídeos.

A alta concentração de ASC nos neurónios sugere que tem um papel significativo na fisiologia normal dos neurónios, sendo que o seu papel neuroprotetor está intimamente ligado às suas características bem estabelecidas como dador de eletrões e eliminador de radicais livres. Apesar deste papel significativo no SNC, a ação do ASC tem sido um tema negligenciado na área da neuroquímica.¹⁷ Finalmente, em 2008, demonstrou-se que um dos antioxidantes de baixo peso molecular como o ASC tem a função de proteção contra a oxidação em várias condições de doenças neurodegenerativas, e essa vitamina tem uma melhor distribuição no cérebro especialmente no hipocampo e na amígdala.²⁹ Assim, pode fornecer uma melhor defesa nessas áreas do cérebro contra essas lesões oxidativas, e esse papel protetor do ASC no stress oxidativo foi analisado por co-tratamento com reagentes Fenton, utilizando culturas neuronais de ASC, e provocando o stress oxidativo com a utilização do peróxido de hidrogénio e o sal de ferro II.³⁰

Nas próximas secções irei abordar detalhadamente o papel do ASC em duas das doenças neurodegenerativas mais comuns.

5.1. DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é um dos tipos de demência mais frequentemente observado. Esta distingue-se dos restantes quando identifica uma redução gradual das funções cognitivas, tais como a memória, o pensamento, a compreensão, a linguagem, a capacidade de aprendizagem, entre outras. Contudo, apenas quando se verifica uma redução acentuada destas funções, nomeadamente quando prejudica a realização das atividades diárias do indivíduo, é que a doença pode ser diagnosticada. A DA, no início regista uma deterioração lenta, por isso a redução das funções

cognitivas ao longo da idade ocorre de forma mais gradual, e levando à formação de casos menos graves.

No que respeita à fisiopatologia da DA, há ainda mais dúvidas que certezas quanto aos mecanismos moleculares subjacentes, mas assume-se que a acumulação de proteína β -amilóide que é formada de uma clivagem no precursor transmembranar da proteína amilóide que resulta depois os fragmentos tóxicos da β -amilóide é uma característica fundamental da DA, assim como a formação de tranças neurofibrilares que são formados por causa de uma acumulação de isoformas da proteína Tau (uma proteína neuronal que está ligada aos microtúbulos, que desempenha um papel importante na regulação da polimerização e estabilização desta estrutura. Além disso, contribuem para a manutenção da integridade do citoesqueleto por meio de processos de fosforilação). Quando a proteína Tau está excessivamente fosforilada, isso interfere na sua atividade biológica, sendo isso influenciado pelo estado de inflamação, stress oxidativo e as mudanças na expressão de neurotransmissores, desencadeando, em última análise, alterações cognitivas e perda de neurónios.^{31; 32; 33; 34; 35}

Esta doença afeta cada pessoa de forma diferente, e a alteração do estilo de vida pode retardar significativamente a progressão da doença. A duração de cada fase da doença pode também variar de pessoa para pessoa, mas geralmente é de sete a dez anos, podendo eventualmente ser mais longa. Apesar de todas as pessoas que têm a doença terem o mesmo tipo de sintomas e impactos ao nível neuronal semelhantes, a doença pode distinguir-se em três categorias: Alzheimer de Início Precoce, Alzheimer de Início Tardio ou Alzheimer Esporádico e Alzheimer Familiar.

Na fase inicial da doença observam-se pequenos esquecimentos e perdas de memória que vão agravando gradualmente, e muitas vezes os doentes aparentam-se confusos e agressivos, até mesmo com alterações de personalidade ou comportamentos sociais indesejáveis. Além disso, apresentam dificuldade em reconhecer os seus familiares e até mesmo eles próprios.

Na fase moderada da doença acontecem frequentemente alterações nas áreas do cérebro que controlam a linguagem, o raciocínio, o processamento sensorial e o pensamento consciente. Nesta fase, os sintomas podem levar ao aumento da perda de memória e à confusão, a problemas em reconhecer familiares e amigos, à incapacidade de aprender coisas novas, à dificuldade em realizar tarefas que envolvam vários passos, a problemas em lidar com novas situações, a alterações comportamentais e psicológicas, entre outros sintomas.

Relativamente ao tratamento, até hoje não existe cura para a DA. Não obstante, existe medicação que estabiliza o funcionamento cognitivo nas fases ligeiras e moderadas. Ainda, os medicamentos que são prescritos têm o intuito de melhorar sintomas secundários, como a agitação e a depressão, ou mesmo para ajudar a pessoa a dormir melhor. Portanto, os tratamentos atuais servem para ajudar as pessoas a manter as suas funções mentais o melhor possível e retardar os sintomas.

Pensa-se que a melhoria do estilo de vida tem um efeito preventivo quer no desencadear quer na evolução da DA, nomeadamente por via da alimentação, sendo que um dos fatores importantes para a saúde dos neurónios é o fornecimento de nutrientes necessários à manutenção da função normal do cérebro. Exemplificando, há estudos de acordo com *Triage Theory* mostram que os efeitos positivos dos micronutrientes nos neurónios, como o ASC, sobretudo no processo de envelhecimento.¹¹

As doenças neurodegenerativas em geral, e a DA em particular, envolvem altos níveis de stress oxidativo, condição essa que corresponde a um desequilíbrio que ocorre no nosso organismo, em que há uma produção de substâncias reativas de oxigénio que provocam lesões nas células, impactando na defesa e reparação de dano. Este processo agrava-se com a da idade, estando muitas vezes relacionado com a DA. Assim, a presença de antioxidantes na dieta poderá influenciar este desequilíbrio, razão pela qual o ASC tem sido considerado como potencial agente terapêutico em diversas neuropatologias, como por exemplo, na DA.³

O impacto do stress oxidativo aparece precocemente, sendo uma das razões da perda de capacidade funcional. Por exemplo a acumulação de agressões oxidativas ao nível mitocondrial causa, assim, disfunção mitocondrial que leva alterações nas vias metabólicas de energia como por exemplo hipometabolismo da glicose devido à redução da glicólise e da compensação do défice energético através da utilização de gorduras e aminoácidos como fonte de energia alternativa. Várias proteínas glicolíticas e mitocondriais apresentam níveis alterados devido a modificações oxidativas que perturbam o metabolismo da glicose na DA.³⁶ Percebendo estas alterações ao nível de mitocôndria, compreende-se o comprometimento da produção normal de energia nos neurónios, que por sua vez pode contribuir para o início da cascata patogénica que levará à perda neuronal, característica desta patologia. Desta forma, o ASC desempenha aqui um papel importante como antioxidante, desde logo na síntese de catecolaminas como por exemplo os neurotransmissores, como a dopamina e noradrenalina, e bloqueando a produção de nitrosaminas através da redução de nitritos, que curiosamente é dependente de nutrientes essenciais além desta vitamina (vitaminas B2, B6, B12, nicotinamida e ácido fólico, protegendo assim os neurónios contra o stress oxidativo).

Recentemente, vários estudos sugerem que os danos dos radicais livres estão envolvidos em distúrbios neurodegenerativos como a DA.

Estudos referem que o tratamento com vários antioxidantes, incluindo o ASC, é eficaz na prevenção da morte celular neuronal induzida pela proteína β -amiloide.^{8, 36}

Além disso, vários estudos demonstraram que os antioxidantes, onde se inclui o ASC, têm um papel importante na prevenção da progressão de demência. Contudo, uma vez que os resultados de ensaios clínicos são ainda controversos devido à inexistência de suficiente evidência científica, a recomendação de suplementação específica de antioxidantes na prevenção e tratamento da DA não está suportada. Mas, recomendam-se as doses diárias destes antioxidantes com origem preferencial na dieta.

Os doentes com DA têm normalmente baixos níveis plasmáticos de ASC, o que prejudica a função protetora contra a redução das funções cognitivas relacionadas com a progressão da idade e com a doença, mostrando assim a importância desta vitamina, tanto na prevenção como após o diagnóstico.¹¹

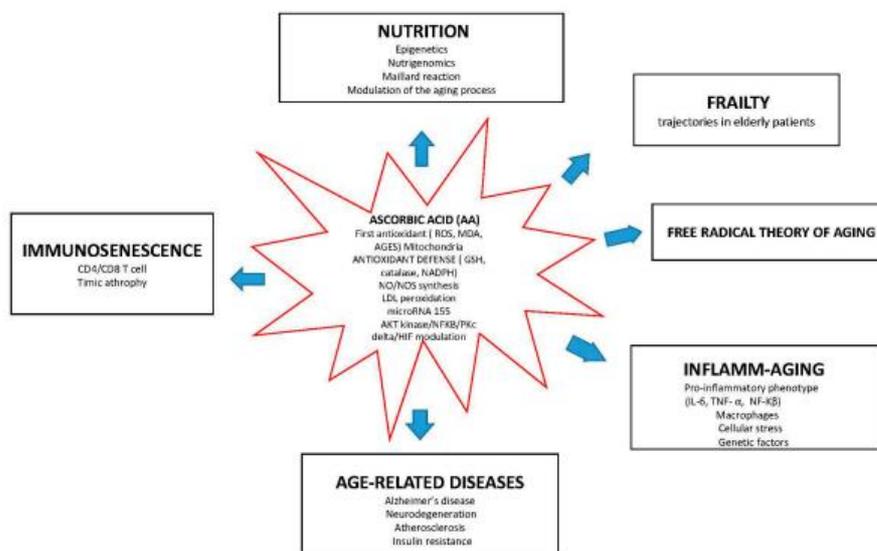


Figura 6. O ASC funciona na interface de diferentes vias moleculares associadas ao envelhecimento biológico, nomeadamente na imunosenescência, no envelhecimento inflamatório e no stress oxidativo (teoria dos radicais livres do envelhecimento), eventos com um papel potencial no aparecimento de doenças relacionadas com a idade e com estados de fragilidade do indivíduo.

Adaptada de³⁷

5.2. DOENÇA DE PARKINSON

A DP é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns, e com expectativa que a sua prevalência irá ser o dobro na próxima geração. Sendo uma doença degenerativa crônica e progressiva do SNC, a DP é causada por um déficit de dopamina no sistema extrapiramidal, ou seja, é uma perda lenta e progressiva de neurónios dopaminérgicos que leva a um déficit no transporte de dopamina até ao corpo estriado que depois se manifesta através da desregulação motora, como por exemplo bradicinésia, hipocinésia, tremores em repouso e rigidez muscular. Embora esta doença seja determinada como um distúrbio do movimento, é relacionada com diferentes sintomas não motores em todos os doentes, incluindo hiposmia, transtornos gastrointestinais como a obstipação, disfunção urinária, hipotensão ortostática, perda de memória, depressão, dor e distúrbios do sono.

A fisiopatologia da doença consiste na presença de corpos de Lewy resultantes da acumulação de α -sinucleína (α -sin), que tem como função a regulação do transporte vesicular sináptico. Braak *et al.* demonstraram que os agregados de α -sin começam no sistema nervoso autónomo no núcleo dorsal do nervo vago, glossofaríngeo e no bulbo olfatório. Os principais mecanismos patogénicos moleculares são a agregação de α -sin, disfunção mitocondrial, proteostase comprometida, neuroinflamação e stress oxidativo.^{38; 39}

Curiosamente, a contribuição do estilo de vida, do ambiente e dos genes no impacto da fisiopatologia da DP tem sido discutida. A idade mediana de início é 60 anos, e é um dos fatores de risco mais importante para a DP. Observa-se ser mais frequente em homens do que em mulheres, mas a sua prevalência poderá ser influenciada pelo tipo de estilo de vida (fumar, tomar hormonas pós-menopausa, ingerir cafeína, etc.).

O fumo de tabaco e ingestão de cafeína são fatores consistentes que podem ter capacidade de proteger da doença e são associados a um risco reduzido de DP. A nicotina estimula os recetores da acetilcolina, que leva ao aumento dos níveis de dopamina, contribuindo assim para dificultar o aparecimento da DP. No entanto, apesar de ser observado em modelos animais e até mesmo em ensaios clínicos, os efeitos negativos na saúde humana, como o cancro do pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema, doença coronária, entre outros, fazem com que o tabagismo não seja encarado como uma alternativa viável para promover a diminuição da incidência da DP. Acredita-se que a cafeína desempenhe um papel neuroprotetor ao bloquear o recetor de adenosina A2a. Essa propriedade tem sido amplamente estudada em modelos experimentais de DP, demonstrando um efeito benéfico na preservação neuronal. A antagonizar o recetor de adenosina A2a é considerado o principal

mecanismo responsável pelo efeito neuroprotetor da cafeína nessas condições. Além da cafeína, é possível que antioxidantes presentes em alguns tipos de bebidas (como o chá) possam contribuir para um efeito protetor, independente da cafeína.^{38; 40; 41}

A DP é uma das poucas doenças neurodegenerativas nos quais os medicamentos melhoram os sintomas clínicos. O medicamento mais usado e mais eficaz nesta doença é a levodopa (LD), que é um precursor da dopamina, ou seja, um dopaminomimético (aumenta os níveis da dopamina). Contudo, uma vez que a idade mais comum da prevalência desta doença é uma idade mais avançada, poderá haver problemas de absorção da LD porque o envelhecimento tem um impacto negativo na absorção de fármacos. Vários relatórios mencionaram que o ASC tem capacidade para reduzir a dose tomada de LD sem perda da sua eficácia, ou seja, o ASC pode ter um impacto positivo na absorção de LD nos doentes idosos.⁴² Além disso, o grupo *Clin Neuropharmacol* desenvolveu um estudo para confirmar o efeito do ASC sobre a absorção de LD, com 67 idosos com DP. Primeiramente, os idosos começavam por tomar um comprimido por via oral contendo uma dose de 100 mg de LD, seguidos de determinações das concentrações plasmáticas de LD em 6 pontos temporais por um período de 3 horas. Após recorrer a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção eletroquímica, foram calculadas a área sob a curva (AUC), o pico de concentração de fármaco (Cmax) e o tempo respetivo (Tmax). Esta avaliação farmacocinética foi repetida durante uma semana e da mesma maneira, além da adição de 200 mg de ASC por via oral. Concluiu-se que houve um aumento significativo da AUC e da Cmax, e uma redução do Tmax depois da adição do ASC, que foi observado em 25 doentes com AUC basal de 2500 ng-hora/mL. Portanto, o ASC tem a capacidade de melhorar a absorção de LD em doentes idosos com DP com baixa biodisponibilidade de LD e, assim, a terapêutica com LD em combinação com ASC poderá ser uma das estratégias para o tratamento da DP.⁴²

6. ASCORBATO E A DOENÇA DEPRESSIVA

A DM é um distúrbio que vai além das flutuações comuns de humor e explosões emocionais temporárias que acontecem no dia-a-dia, sendo o resultado de uma complexa interação de fatores sociais, psicológicos e biológicos, que provocam uma redução na qualidade de vida dos utentes, expressa pela diminuição substancial na realização de trabalho, o que leva a um aumento da ausência no trabalho, com um impacto negativo na economia. Além disso, uma DM leva a uma perda significativa da vida social e da capacidade de realizar tarefas diárias. A Organização Mundial da Saúde relatou em 2020 que a DM está intimamente relacionada a um aumento significativo da mortalidade, relacionada com o suicídio.²⁴

A DM é causada por múltiplos fatores: biológicos, psicológicos, sociais e de estilo de vida. Diferentes hipóteses têm surgido para tentar explicar os mecanismos subjacentes à depressão, entre elas a diminuição das funções dos neurotransmissores monoaminérgicos como a serotonina, norepinefrina e dopamina no cérebro, pois estes mecanismos monoaminérgicos estão relacionados com uma série de mecanismos moleculares e celulares que medeiam a emoção humana.⁴³

Observando a Fig.7, o efeito antidepressivo do ASC está associado com a ativação dos sistemas dopaminérgicos (recetores D2), serotoninérgicos (5-HT1A, 5-HT2A/2C, e 5-HT3) e noradrenérgicos (α -1, α -2 e β adrenérgico). No entanto, o ASC foi sugerido como neuromodulador da dopamina e da neurotransmissão mediada pelo glutamato. Outros mecanismos relacionados foram explorados num estudo envolvendo murganhos, e incluem a inibição dos recetores de NMDA e dos canais do potássio, ativação dos recetores de GABAA e ainda possível inibição dos recetores GABAB. O efeito de anti movimento deste composto no teste de suspensão da cauda é também dependente da ativação da via PI3/Akt, inibição da enzima GSK-3B e estimulação de alvo mamífero da sinalização da rapamicina no cérebro (mTOR) e as suas proteínas alvo.⁴⁴ Vários estudos implicaram a fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) na plasticidade sináptica, na aprendizagem, na memória e na depressão *major*.⁴⁵

Em vários distúrbios psiquiátricos, a redução dos níveis de ASC foi documentada. Por esta razão foram feitos estudos, conduzidos por M. Moretti *et al.*, com o intuito de relacionar esta vitamina com a esquizofrenia, o distúrbio de depressão *major* e o distúrbio bipolar e, neste âmbito, demonstraram efeitos benéficos do ASC.⁴⁴

Está também documentada a associação entre o ASC e a depressão *major* (DM), sendo que os doentes com défice/depleção desta vitamina apresentavam sintomas significativos de depressão quando comparados com doentes com níveis fisiológicos desta vitamina.^{43; 44}

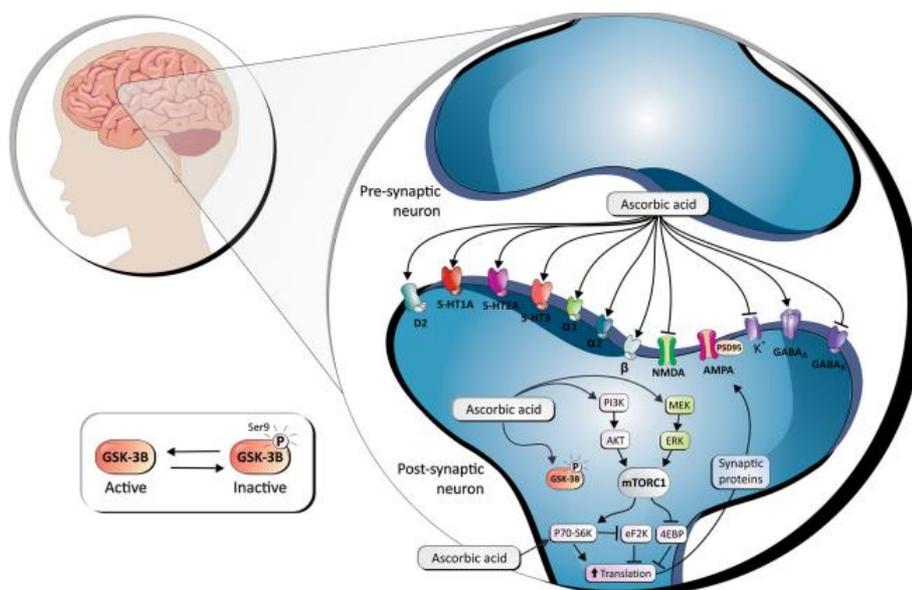


Figura 7. Distúrbio de depressão major.

Adaptada de ⁴⁴

A redução do nível de ASC conduziu também à redução do conteúdo de tirosina hidroxilase, mas o mesmo não foi observado para os níveis de triptofano hidroxilase. De facto, o ASC é fundamental para transformar a tetrahydrobiopterina que é necessária para ativar a enzima envolvida na produção de catecolaminas, de tirosina hidroxilase e de triptofano hidroxilase na produção de serotonina. Concluiu-se que a disponibilidade desta vitamina durante a progressão da doença pode ser o fator essencial na prevenção de sintomas depressivos na idade adulta. ⁴⁴

Finalmente, em estudos envolvendo crianças com esta doença verificou-se que os efeitos do antidepressivo convencional Fluoxetina são potenciados quando em associação com o ASC, comparativamente ao seu uso em monoterapia. ⁴⁴

7. O ASCORBATO NO TRATAMENTO DO CANCRO: O SEU USO COMO PRO-OXIDANTE

Apesar deste tópico não estar diretamente relacionado com o SNC, dada a relevância e o impacto que pode ter na terapia oncológica, é importante referir nesta monografia o papel do ASC no âmbito do tratamento do cancro.

A evidência científica disponível sugere que o ASC tem grande interesse na proteção contra o cancro, especialmente nos cancros não dependentes de hormonas.¹³ O ASC mostrou ser citotóxico para as células cancerígenas em altas concentrações em estudos *in vivo* e *in vitro*, através de uma função pró-oxidante. A medição dos níveis desta vitamina no tecido tumoral de murganhos, após administração de altas doses, levou a concluir que injeções diárias eram

necessárias para retardar o crescimento do tumor.¹⁴ Para concentrações superiores a 1 mM, o ASC pode causar a acumulação de peróxido de hidrogénio (H_2O_2), que é preferencialmente tóxico e mediador citotóxico para as células tumorais. *In vitro*, a morte celular é mediada por H_2O_2 e a sua formação resulta em citotoxicidade seletiva. Isto ocorre na presença de metais de transição livres, como cobre e ferro, que são reduzidos pelo ASC e, por sua vez, reagem com o H_2O_2 , que leva à formação de radicais hidroxilo altamente reativos e prejudiciais. Como o tecido normal recebe fluxo sanguíneo adequado e é rico em enzimas antioxidantes (por exemplo, superóxido dismutase, catalase, glutathiona peroxidase: GP) no sangue, qualquer H_2O_2 formado será imediatamente dismutado. Uma vez que o tecido tumoral é frequentemente associado à redução do fluxo sanguíneo e das enzimas antioxidantes, conseqüentemente, o H_2O_2 formado permanece ativo, levando a danos celulares e à morte celular. Desta forma, o H_2O_2 formado a partir das concentrações farmacológicas de ASC difunde-se nas células, e as células tumorais são mortas pela exposição ao H_2O_2 por ≤ 30 min, e dentro das células pode causar quebras no DNA e nas mitocôndrias (as mitocôndrias em algumas células cancerígenas podem ter maior sensibilidade ao H_2O_2). Chen *et al.* indicou que as concentrações farmacológicas de ASC estão ligadas à formação de H_2O_2 (Fig.8).⁴⁶

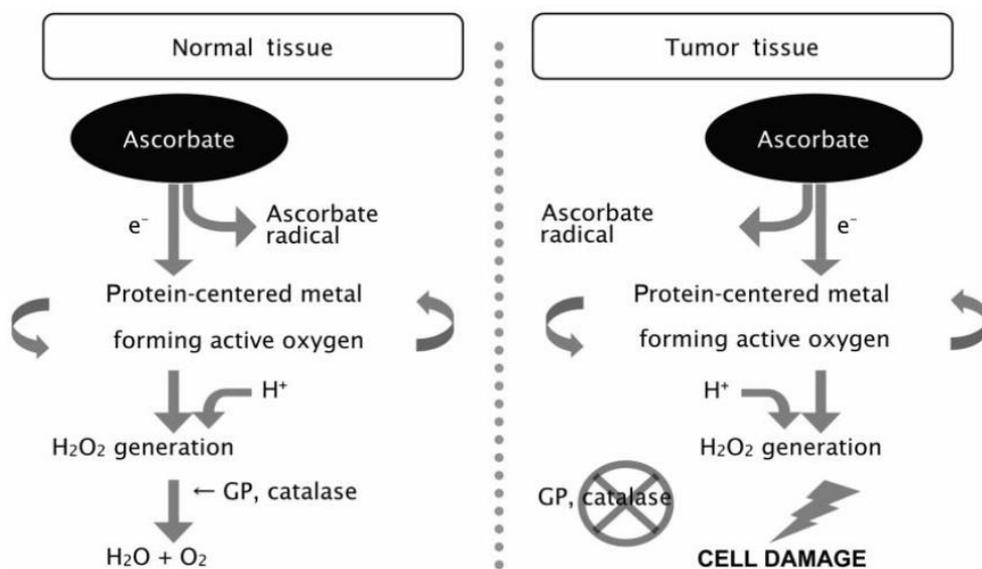


Figura 8. Mecanismo dos efeitos anti tumorais do ASC.

Adaptada de ⁴⁶

Em termos práticos, é necessária a administração de mais de 10 g de ASC para atingir as referidas concentrações plasmáticas pro-oxidantes de 1 a 5 mM.

Clinicamente, a combinação de ASC com a quimioterapia é ainda mais desejável quando considerados todos os benefícios das ações do ASC na função imunológica, reparação tecidual e desintoxicação.⁴⁶ Curiosamente, um estudo comprovou que o brócolo contém sulforafano (SFN) que promove a desintoxicação porque tem ASC (além de outras moléculas), que por sua vez retarda o envelhecimento e reforça o sistema imunitário. Também se verificou ser eficaz na prevenção e tratamento de vários tipos de cancro, como o cancro da próstata, o cancro da mama, o cancro do cólon, o cancro da pele, o cancro da bexiga e cancros orais. Ainda, o SFN apresenta efeitos neuroprotetores e é utilizado no tratamento de determinadas condições, como em traumatismo cranioencefálico e na DA.⁴⁷

8. CONCLUSÃO

O ascorbato é classicamente visto como um antioxidante, cuja principal ação funcional reside na sua capacidade em combater o stress oxidativo e como cofator em diferentes reações enzimáticas, incluindo a síntese de catecolaminas. No entanto, esta molécula tem vindo a ganhar um papel cada vez mais relevante enquanto modulador da atividade neuronal. Na realidade, as elevadas concentrações observadas no sistema nervoso central e as observações iniciais da sua libertação em função de estímulos glutamatérgicos e dopaminérgicos constituíram o ponto de partida para o desenvolvimento de vários estudos que visam, de uma forma geral, avaliar a possibilidade do uso clínico do ascorbato no tratamento e prevenção de distúrbios do sistema nervoso central. Assim, esta monografia procurou sistematizar a evidência científica que correlaciona o ascorbato com neurotransmissores como o glutamato e a dopamina, nomeadamente no que respeita ao acoplamento neurovascular e neurometabólico e também na modulação da transmissão glutamatérgica e dopaminérgica, com implicações diretas em diferentes patologias onde a desregulação destes neurotransmissores está patente, tais como a doença da Alzheimer e de Parkinson, depressão. Embora os mecanismos de ação específicos do ascorbato no tratamento dessas doenças ainda esteja por esclarecer na sua totalidade, muitos estudos sugerem que o aumento dos níveis de ascorbato poderá ter efeitos benéficos na prevenção e no retardamento da progressão dessas condições patológicas, quer por reforço da produção de dopamina quer por regulação dos recetores NMDA do glutamato e participação nos processos de remoção do glutamato em excesso da fenda sináptica, prevenindo assim os fenómenos de excitotoxicidade.

Numa outra linha de investigação, que não está diretamente relacionada com o sistema nervoso central, mas que dada a sua importância, merece também ser destacada, o ascorbato tem demonstrado ter um efeito como pró-oxidante em concentrações elevadas, o que o tem tornado alvo de muitos estudos promissores no tratamento oncológico, em especial de tumores não dependentes de hormonas.

Em resumo, o ascorbato é uma molécula que tem vindo a ganhar notoriedade no que respeita às suas funções no sistema nervoso central, onde, para além da sua função antioxidante e de cofator enzimático, desempenha um papel crucial na modulação da função cerebral e tem o potencial de desempenhar um papel terapêutico no tratamento das doenças neurodegenerativas, sendo que o desenvolvimento de abordagens terapêuticas baseadas no ascorbato pode fornecer novas oportunidades para o tratamento e a prevenção dessas doenças debilitantes e cada vez mais prevalentes.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCHLUETER, Amanda K.; JOHNSTON, Carol S. - Vitamin C: Overview and update. **Complementary Health Practice Review**. ISSN 15332101. 16:1 (2011) 49–57. doi: 10.1177/1533210110392951.
2. RICARDO, Nuno; FERREIRA, Esteves - **The interplay of ascorbic acid, nitric oxide and nitrite in the brain and its role on the regulation of cerebral blood flow: an in vivo electrochemical study**
3. HARRISON, Fiona E.; MAY, James M. - Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. **Free Radical Biology and Medicine**. ISSN 08915849. 46:6 (2009) 719–730. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.018.
4. PADAYATTY, S. J.; LEVINE, M. - Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. **Oral Diseases**. ISSN 16010825. 22:6 (2016) 463–493. doi: 10.1111/odi.12446.
5. LYKKESFELDT, Jens; MICHELS, Alexander J.; FREI, Balz - Vitamin C. **Advances in Nutrition**. ISSN 21565376. 5:1 (2014) 16–18. doi: 10.3945/an.113.005157.
6. DOSEDĚL, Martin *et al.* - Vitamin c-sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. **Nutrients**. ISSN 20726643. 13:2 (2021) 1–36. doi: 10.3390/nu13020615.
7. Hiroshi Katsuki - **Subcellular Biochemistry Volume 25 Ascorbic Acid: Biochemistry and Biomedical Cell Biology**. Capítulo 15.
8. Rebec, G. v, & Pierce, R. C. (1994). 0301-0082(93)E0009-R A VITAMIN AS NEUROMODULATOR: ASCORBATE RELEASE INTO THE EXTRACELLULAR FLUID OF THE BRAIN REGULATES DOPAMINERGIC AND GLUTAMATERGIC TRANSMISSION. In *Pergamon Progress in Neurobiology* (Vol. 43).
9. HENRIQUES, Sílvia F. *et al.* - Multiple independent L-gulonolactone oxidase (GULO) gene losses and vitamin C synthesis reacquisition events in non-Deuterostomian animal species. **BMC Evolutionary Biology**. ISSN 14712148. 19:1 (2019). doi: 10.1186/s12862-019-1454-8.
10. VANDERSLICE, Joseph T.; HAYES, Jeanne M. - **Ascorbic Acid and Dehydroascorbic Acid Content of Foods-as-Eaten'**
11. FILIPE ALEJANDRO SANTOS PEDRO GRAÇA DESIGN, Jéssica; MENDES DE SOUSA EDITOR PROGRAMA NACIONAL PARA PROMOÇÃO DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE ALAMEDA AFONSO HENRIQUES, Sofia D. - **2 Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável Nutrição e Doença de Alzheimer**. ISBN 978-972-675-229-5.

12. **Ascorbic Acid - Chemical Safety Facts** - [Em linha] [Consult. 14 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.chemicalsafetyfacts.org/chemicals/ascorbic-acid/>.
13. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.); INSTITUTE OF MEDICINE (U.S.) - **Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids : a report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine**. [S.l.] : National Academy Press, 2000. ISBN 0309597196.
14. LYKKESFELDT, Jens; TVEDEN-NYBORG, Pernille - The pharmacokinetics of vitamin C. **Nutrients**. ISSN 20726643. 11:10 (2019). doi: 10.3390/nu11102412.
15. SMIRNOFF, Nicholas - Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. **Free Radical Biology and Medicine**. ISSN 18734596. 122:2018) 116–129. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.033.
16. BÖTTGER, Franziska *et al.* - High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**. ISSN 17569966. 40:1 (2021). doi: 10.1186/s13046-021-02134-y.
17. RICE, Margaret E. - **Ascorbate Compartmentalization in the CNS**
18. NOROOZNEZHAD, Amir Hossein; MANSOURI, Kamran - Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Microvascular Research**. ISSN 10959319. 137:2021). doi: 10.1016/j.mvr.2021.104188.
19. TIWARI, Ankit; MUKHERJEE, Bratati; DIXIT, Manjusha - MicroRNA Key to Angiogenesis Regulation: MiRNA Biology and Therapy. **Current Cancer Drug Targets**. ISSN 15680096. 18:3 (2017) 266–277. doi: 10.2174/1568009617666170630142725.
20. TRAVICA, Nikolaj *et al.* - Vitamin c status and cognitive function: A systematic review. **Nutrients**. ISSN 20726643. 9:9 (2017) 1–21. doi: 10.3390/nu9090960.
21. BROSANAN, John T.; BROSANAN, Margaret E. - Glutamate: A truly functional amino acid. **Amino Acids**. ISSN 09394451. 45:3 (2013) 413–418. doi: 10.1007/s00726-012-1280-4.

22. EGBENYA, Daniel Lawer; AIDOO, Eric; KYEI, Gordon - Glutamate receptors in brain development. **Child's Nervous System**. ISSN 14330350. 37:9 (2021) 2753–2758. doi: 10.1007/s00381-021-05266-w.
23. IOVINO, L.; TREMBLAY, M. E.; CIVIERO, L. - Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. **Journal of Pharmacological Sciences**. ISSN 13478648. 144:3 (2020) 151–164. doi: 10.1016/j.jphs.2020.07.011.
24. From antioxidant to neuromodulator The role of ascorbate in the management of major depression disorder Elsevier Enhanced Reader - [s.d.].
25. PICÓN-PAGÈS, Pol; GARCIA-BUENDIA, Joan; MUÑOZ, Francisco J. - Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**. ISSN 1879260X. 1865:8 (2019) 1949–1967. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.11.007.
26. CASTRO, Maite A. *et al.* - A metabolic switch in brain: Glucose and lactate metabolism modulation by ascorbic acid. **Journal of Neurochemistry**. ISSN 00223042. 110:2 (2009) 423–440. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06151.x.
27. FALKOWSKA, Anna *et al.* - Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 16:11 (2015) 25959–25981. doi: 10.3390/ijms161125939.
28. KOCOT, Joanna *et al.* - Does vitamin c influence neurodegenerative diseases and psychiatric disorders? **Nutrients**. ISSN 20726643. 9:7 (2017). doi: 10.3390/nu9070659.
29. KIM, Eun Jin *et al.* - Anti-oxidant effect of ascorbic and dehydroascorbic acids in hippocampal slice culture. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. ISSN 0006291X. 366:1 (2008) 8–14. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.11.050.
30. DUTTA, Abhaya *et al.* - **ASCORBATE PROTECTS NEURONS AGAINST OXIDATIVE STRESS-A RAMAN MICROSCOPIC STUDY**
31. RIZZI, Liara; ROSSET, Idiane; RORIZ-CRUZ, Matheus - Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. **BioMed Research International**. ISSN 23146141. 2014:2014). doi: 10.1155/2014/908915.
32. HYMAN, Bradley T. *et al.* - National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**. ISSN 15525260. 8:1 (2012) 1–13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007.

33. HAMPEL, Harald *et al.* - The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. **Molecular Psychiatry**. ISSN 14765578. 26:10 (2021) 5481–5503. doi: 10.1038/s41380-021-01249-0.
34. KHAN, Sahil; BARVE, Kalyani H.; KUMAR, Maushmi S. - Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1570159X. 18:11 (2020) 1106–1125. doi: 10.2174/1570159x18666200528142429.
35. MROCZKO, Barbara; GROBLEWSKA, Magdalena; LITMAN-ZAWADZKA, Ala - The role of protein misfolding and tau oligomers (TauOs) in Alzheimer's disease (AD). **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 20:19 (2019). doi: 10.3390/ijms20194661.
36. HAMID, Maryam *et al.* - A quantitative meta-analysis of vitamin C in the pathophysiology of Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**. ISSN 16634365. 14:2022). doi: 10.3389/fnagi.2022.970263.
37. MONACELLI, Fiammetta *et al.* - Vitamin C, aging and Alzheimer's disease. **Nutrients**. ISSN 20726643. 9:7 (2017). doi: 10.3390/nu9070670.
38. JANKOVIC, Joseph; TAN, Eng King - Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. ISSN 1468330X. 91:8 (2020) 795–808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338.
39. TOLOSA, Eduardo *et al.* - Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744465. 20:5 (2021) 385–397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
40. VILLAFANE, G. *et al.* - High-dose transdermal nicotine in Parkinson's disease patients: a randomized, open-label, blinded-endpoint evaluation phase 2 study. **European Journal of Neurology**. ISSN 14681331. 25:1 (2018) 120–127. doi: 10.1111/ENE.13474.
41. ASCHERIO, Alberto; SCHWARZSCHILD, Michael A. - The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744465. 15:12 (2016) 1257–1272. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
42. NAGAYAMA, Hiroshi *et al.* - **The Effect of Ascorbic Acid on the Pharmacokinetics of Levodopa in Elderly Patients with Parkinson Disease**
43. STROTHERS, Harry S. - Depression in the primary care setting. **Ethnicity and Disease**. ISSN 1049510X. 12:1 (2002). doi: 10.1056/nejmcp1712493.

44. MORETTI, Morgana; FRAGA, Daiane Bittencourt; RODRIGUES, Ana Lúcia S. - Ascorbic Acid to Manage Psychiatric Disorders. **CNS Drugs**. ISSN 11791934. 31:7 (2017) 571–583. doi: 10.1007/s40263-017-0446-8.
45. PAZINI, Francis L. *et al.* - Creatine, Similar to Ketamine, Counteracts Depressive-Like Behavior Induced by Corticosterone via PI3K/Akt/mTOR Pathway. **Molecular Neurobiology**. ISSN 15591182. 53:10 (2016) 6818–6834. doi: 10.1007/s12035-015-9580-9.
46. review_ohno_2009_anti cancer - [s.d.]).
47. NANDINI, D. B. *et al.* - Sulforaphane in broccoli: The green chemoprevention!! Role in cancer prevention and therapy. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**. ISSN 1998393X. 24:2 (2020) 405. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_126_19.