

---

---

## VITAMINA C EM DERMOCOSMÉTICOS: COMBATE AO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E DEMAIS BENEFÍCIOS PARA A PELE.

### VITAMIN C IN DERMOCOSMETICS: PREVENTION OF CUTANEOUS CHANGES ASSOCIATED WITH AGING AND OTHER SKIN BENEFITS.

Gabriela Rosa de Moura<sup>1</sup>; Sara Scandorieiro<sup>2\*</sup>; Audrey Alesandra Stinghen Garcia Lonni<sup>3\*</sup>

1 - Discente do curso de Farmácia da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

2 - Pós-doutoranda do Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

3 - Docente do curso de Farmácia e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

#### RESUMO:

O ácido L-ascórbico, também conhecido como vitamina C, oferece diversos benefícios para a pele. O ativo não é produzido pelo organismo, logo para adquirir seus benefícios, é preciso ingeri-lo ou aplicá-lo topicamente. Uma das principais propriedades dessa vitamina é o efeito antioxidante, que neutraliza a ação dos radicais livres. Além disso, também apresenta efeito clareador na pele e suaviza as linhas de expressão e rugas, o que a torna um ativo muito desejado em busca da jovialidade, sendo assim consagrado na indústria cosmética. Entretanto, a vitamina C, tem como desvantagem a baixa estabilidade em contato com a água e oxigênio, o que pode interferir na eficácia dos dermocosméticos. Atualmente no mercado, são encontrados uma gama de dermocosméticos contendo diversos tipos de vitamina C em sua composição. Os produtos com vitamina C também podem ser fabricados em farmácias magistrais, e tem como vantagem manipular formulações personalizadas que atendam as necessidades de cada pessoa. Portanto, a vitamina C é utilizada em dermocosméticos devido a sua ação antioxidante que previne os sinais de envelhecimento cutâneo, além dos demais benefícios para a pele.

**Palavras-chave:** Ácido ascórbico; Antioxidante; Antienvelhecimento.

#### ABSTRACT:

L-ascorbic acid, also known as vitamin C, has many benefits for the skin. This active is not produced by our body, so to acquire its benefits, it is necessary to ingest it or topical application. One of the main properties of this vitamin is the antioxidant action, which neutralizes the action of free radicals. In addition, it acts as skin lightener and soften expression lines and wrinkles, which makes it a highly desired asset in the search for youthfulness, being consecrated in the cosmetic industry. However, vitamin C has low stability in contact with water and oxygen, which can affect the effectiveness of dermocosmetics. Currently on the market, there are several dermocosmetics containing different types of vitamin C in their composition. Products with vitamin C can also be formulated in pharmacies, and they present the advantage of customizing the formulation that best suits the needs of each person. Therefore, vitamin C is used in dermocosmetics due to its antioxidant effect that prevents the signs of skin aging, in addition to other benefits for the skin.

**Keywords:** Acid ascorbic; Antioxidant; Anti-aging.

---

## 1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, com aproximadamente 2 m<sup>2</sup> e equivale a 20% do peso corporal. É um órgão que exerce as funções de secreção e excreção, termorregulação corporal, recepção de estímulos sensoriais, produção de vitamina D, além de conferir proteção fisiológica, mecânica e contra patógenos. A anatomia da pele é composta basicamente por três camadas: epiderme, derme e hipoderme (RUIVO, 2014).

A camada mais superficial da pele é a epiderme, uma área avascularizada constituída por duas partes: zona córnea, estrato superficial com células queratinizadas, e zona germinativa que é o estrato mais profundo da epiderme, responsável pela produção de células para regeneração. A derme é constituída por tecido conjuntivo, fibras colágenas e elásticas, vasos sanguíneos, folículos pilosos, terminações nervosas e glândulas sudoríparas e sebáceas. A hipoderme é a camada subcutânea adiposa de espessura variável (PEREIRA, 2021).

Com o avanço da idade, a pele sofre gradualmente modificações, caracterizando o envelhecimento cutâneo, que passou a ser um fenômeno social, em virtude do aumento da expectativa de vida e se tornou objeto de preocupação da sociedade pós-moderna, que vai na contramão ao conceito socialmente aceito e imposto de beleza, que visa priorizar uma pele jovem, sem manchas e rugas. Entretanto, as discussões atuais por diversos profissionais da área abordam o envelhecimento saudável, que pode ser prevenido precocemente com auxílio principalmente de produtos antioxidantes de uso tópico (KOWALSKI et al, 2017).

O envelhecimento cutâneo pode ser de origem intrínseca ou extrínseca. O envelhecimento intrínseco ou cronológico corresponde ao desgaste natural das células do organismo, não havendo interferência de agentes externos, consistindo em uma pele fina, que passou por pouca exposição ao sol, com ausência de manchas, pouca elasticidade, porém com flacidez e rugas finas. Já o envelhecimento extrínseco é provocado por fatores externos que aceleram o processo de envelhecimento, como o tabagismo, alimentação irregular, estresse, poluição, estilo de vida e principalmente alta exposição à radiação ultravioleta do sol, pois sua ação é cumulativa no organismo humano, sobretudo, sobre a pele (FAGNAN et al., 2018).

A vitamina C ou ácido ascórbico (AA) e seus derivados são utilizados amplamente no combate e tratamento do envelhecimento cutâneo, principalmente devido a sua ação antioxidante, com finalidade de minimizar danos causados pelos radicais livres, e

propriedade despigmentante. O AA é uma vitamina essencial à saúde, que estimula a síntese de colágeno e glicosaminoglicanas, bem como, possui papel fundamental na reparação e crescimento do tecido conectivo que é importante para aumentar o tônus e firmeza cutânea (CAYE et al., 2018; PUHL et al., 2019). Em contrapartida aos seus benefícios, a AA possui baixa estabilidade nas formulações, interferindo diretamente no grau de eficácia dos produtos cosméticos de uso tópico (OLIVEIRA, 2020).

O objetivo principal do trabalho é esclarecer sobre o uso da vitamina C e seus derivados nas formulações para prevenir o envelhecimento cutâneo, avaliando os benefícios e as desvantagens do uso de AA nos produtos dermocosméticos.

## **2. DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 Envelhecimento cutâneo**

O envelhecimento cutâneo decorre com a progressão da idade, sendo definido como a perda da capacidade das células, moléculas e tecidos de se adaptar ao ambiente e restaurar danos. Além disso, é um processo irreversível e muito complexo que envolve fatores ambientais, genéticos, estilo de vida, alimentação, sexo, raça e exercício físico (CAYE et al., 2018; FRIES et al., 2013).

Em razão das células, tecidos e órgãos não apresentarem comportamentos semelhantes durante o processo de envelhecimento, existem muitos estudos voltados para a procura da origem e definição exata do que é o envelhecimento. Dentre esses estudos, destacam-se cinco teorias de envelhecimento celular: imunológica, telomérica, genética, entrelaçamento cruzado e a mais aceita que é dos radicais livres (RL) (FRIES et al., 2013).

#### **2.1.1 Teoria imunológica do envelhecimento**

O sistema imune é formado por dois mecanismos: o celular, que compreende os Linfócitos T (LT), cuja função é regular a estabilidade homeostática e realizar vigilância homeostática; e o humoral caracterizado pelas imunoglobulinas provenientes dos Linfócitos B (FRIES et al., 2013). A teoria imunológica do envelhecimento é fundamentada em dois conceitos: primeiramente, conforme os indivíduos vão envelhecendo, há redução significativa da efetividade do sistema imunológico de base celular e humoral, tanto de forma qualitativa, quanto quantitativa, diminuindo a capacidade de defesa do organismo.

---

---

Outro fator está relacionado com a progressão da idade e perda da capacidade de resposta imune, devido ao déficit referente à idade dos LT, tornando o organismo mais suscetível a manifestações autoimunes e agressivas, causando o envelhecimento. Segundo a teoria imunológica, a redução da resposta imune está diretamente ligada ao envelhecimento do timo, órgão responsável pelo desenvolvimento e diferenciação de LT (GAVA, 2005).

### **2.1.2 Teoria telomérica do envelhecimento**

Telômero é a extremidade dos cromossomos de células eucarióticas, constituída por sequências curtas de nucleotídeos. Essa região é importante no desencadeamento do envelhecimento, por causa de seu papel na replicação do DNA cromossomal e proteção dos cromossomos. Em razão do encurtamento de telômeros, pode ocorrer instabilidade genômica e perda de informações de herança genética. À medida que ocorre o processo de duplicação cromossomal, há um encurtamento dos telômeros, até um ponto em que as divisões celulares se tornam inviáveis (MOTA et al., 2004).

### **2.1.3 Teoria genética de envelhecimento**

De acordo com a teoria genética, o envelhecimento ocorre em razão de modificações bioquímicas geradas pelo genoma, o qual é responsável pela expectativa de vida do gene (FRIES et al., 2013). A teoria é baseada em três hipóteses. Primeiro, com a progressão da idade, as moléculas de DNA e RNA sofrem alterações, e por consequência causam erros no processo de transcrição, tradução e montagem de proteínas, formando principalmente enzimas defeituosas que prejudicam a funcionalidade das células. A partir desse conceito, foram criadas duas teorias. A primeira, conhecida por “Erro catástrofe”, está ligada à tradução de proteína, de forma que aparecem erros na estrutura primária dessa macromolécula, que podem ser acumulados em várias porções da mesma. A segunda, conhecida por “Mutação somática”, teoria baseada nas modificações que ocorrem no genoma por processos ao acaso, acumulando erros. Os fatores que podem gerar mutação somática são os radicais livres e agentes mutagênicos, provenientes dos erros de transcrição e do metabolismo, e radiação. A segunda hipótese se fundamenta na existência de uma relação direta entre a taxa de senescência e redundância gênica, ou seja, o acúmulo de erros dos genes repetitivos resulta disfunções fisiológicas importantes para o

envelhecimento. Por último, na terceira hipótese, acredita-se que o envelhecimento é um processo genético programado e se desenvolve naturalmente (NASCIMENTO, 2020).

#### **2.1.4 Teoria do entrelaçamento cruzado**

A teoria do entrelaçamento cruzado se baseia nas modificações moleculares, que ocorrem em virtude do período de tempo em que as moléculas estão localizadas em compartimentos intracelulares ou extracelulares. Outro ponto levantado por esta teoria é que as alterações acontecem quando ocorre a junção de duas ou mais moléculas; ou seja, o entrelaçamento é um fator molecular que inicia grande parte das modificações envolvidas no processo de envelhecimento celular (MOTA et al., 2004).

#### **2.1.5 Teoria dos radicais livres**

A teoria mais aceita pelos pesquisadores é a dos radicais livres. Grande parte dos casos de envelhecimento ocorre em do acúmulo de lesões celulares ocasionadas pelas espécies reativas do nitrogênio e oxigênio resultantes do metabolismo mitocondrial (SILVA et al., 2011). Os radicais livres são formados por moléculas que apresentam elétron desemparelhado na camada eletrônica, possuem origem na mitocôndria durante o processo aeróbio de produção de energia a partir da glicose e são neutralizados pelas enzimas mitocondriais. As enzimas requerem variados minerais para sua atividade, no momento em que há um déficit desses nutrientes, ocorre um aumento expressivo na quantidade de radicais livres que saem das mitocôndrias e atingem a corrente sanguínea e outras células. No processo de envelhecimento, os radicais livres possuem ação acumulativa, pois atingem diretamente as células e os tecidos. Outros fatores como tabagismo, exposição à poluição, ingestão de álcool e má alimentação também podem colaborar para que o organismo seja exposto a elementos químicos altamente reativos, que levam à oxidação celular, que é responsável pela etapa inicial de muitas doenças cardíacas, vasculares, pulmonares e neoplásicas (GAVA, 2005).

#### **2.1.6 Processo extrínsecos e intrínsecos do envelhecimento**

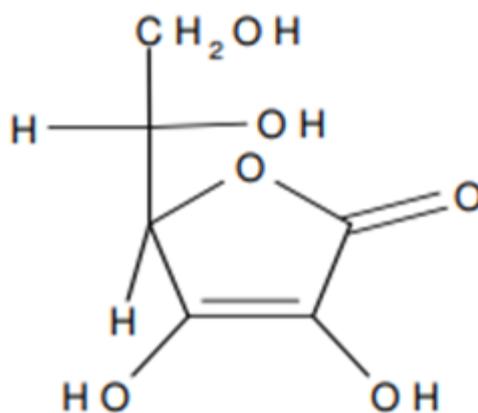
O envelhecimento cutâneo é um processo multifatorial e pode ocorrer por fatores extrínsecos e intrínsecos. O envelhecimento extrínseco é marcado pelas agressões

sofridas pelo organismo, como tabagismo, ingestão de álcool, exposição a poluição e a luz solar, esta última é responsável pela estimulação de radicais livres, além de causar efeitos prejudiciais à saúde como aumento de incidência de câncer de pele. Já o envelhecimento intrínseco é um processo natural e irreversível que ocorre de acordo com a progressão da idade, caracterizado por ser lento e gradual (SANTOS, 2013).

Para diminuir os efeitos do processo oxidativo e combater o envelhecimento cutâneo, são utilizadas vitaminas com propriedades antioxidantes, especialmente as vitaminas A, E e C (GAVA, 2005).

## 2.2 Vitamina C

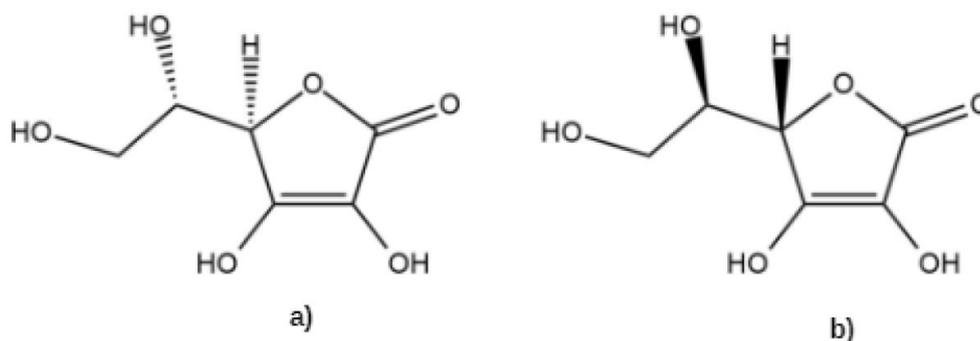
O AA (Figura 1) conhecido popularmente como vitamina C, é um composto hidrossolúvel e termolábil, cuja ingestão diária recomendada (IDR) mínima é 25 mg para bebês e crianças e 45 mg para adultos, sendo contraindicado para pacientes com falência ou insuficiência renal grave e pacientes com cálculo nos rins ou com presença de oxalatos ou ácido oxálico na urina. Os humanos não são capazes de sintetizar vitamina C, em razão da ausência da enzima gulonolactona oxidase, que participa da biossíntese do ácido L-ascórbico a partir da glicose, portanto incorporamos a vitamina C na alimentação e seu metabolismo ocorre principalmente no intestino delgado (FIORUCCI et al., 2003).



**Figura 1.** Estrutura química do ácido ascórbico.

Fonte: DALCIN et al., 2003.

AA é um composto encontrado sob duas formas, levógira (L-ascórbico) e dextrógira (D-ascórbico), representadas na Figura 2; entretanto, somente a forma levógira é ativa. No organismo ocorre o processo reversível de AA em ácido dehidro L-ascórbico (DHAA), que é um sistema óxido-redutor, transportando os hidrogênios do processo de respiração celular (VIDAL et al., 2015). E também, em condições aeróbicas, o ácido ascórbico é reversivelmente oxidado para ácido dehidro L-ascórbico, que pode ser irreversivelmente degradado à ácido oxálico (SMAOUI et al, 2013).



**Figura 2.** Estrutura química dos isômeros do ácido ascórbico: a) ácido L-ascórbico, b) ácido D-ascórbico.

Fonte: SANTIAGO NETO, 2019.

Além disso, o AA possui papel importante nos processos metabólicos, como por exemplo, formação das fibras de colágeno, síntese de ácidos biliares, epinefrina e corticosteroides, age como cofator enzimático, reduzindo a ação dos radicais livre e aumentando a absorção de ferro. Também previne o escorbuto, fortalece o sistema imune, reduz o risco de aterosclerose, diminui o nível de triglicerídeos e melhora a função cardiovascular (VIDAL et al., 2015).

### 2.2.1 Histórico

A vitamina C foi isolada pela primeira vez em 1928 pelo cientista húngaro Albert von Szentgyörgyi (1893-1986), inicialmente o AA foi descoberto como fator anti-escorbuto presente em vários alimentos. Em 1933, foi anunciada a estrutura da vitamina C e a mudança para o nome de AA. E no mesmo ano, colaboradores em parceria com Reichstein reportaram as sínteses dos compostos do ácido D-ascórbico e do ácido L-ascórbico, utilizadas até os dias atuais como base para a produção em escala industrial de vitamina C (VIDAL et al., 2015).

---

---

## 2.2.2 Propriedades químicas

A vitamina C, cujo nome químico é L-ascórbico, é um ácido que não pertence à classe dos ácidos carboxílicos. Sua estrutura é composta por seis átomos de carbono, seis de oxigênio e oito de hidrogênio (Figura 1). Possui na sua estrutura um grupo hidróxi-enólico tautômero da  $\alpha$ -hidroxicetona, a qual confere característica ácida e capacidade redutora à molécula. Em solução aquosa tem natureza ácida devido à ionização do grupo enólico emparelhado ao C-3 ( $pK_a=4,25$ ), em razão do carbono da lactona. O ácido L-ascórbico é redutor em solução aquosa, funcionando como um ótimo antioxidante. A transformação de AA em DHAA ocorre na presença de oxigênio e de um catalisador, sendo a forma oxidada bem estável em  $pH < 4$  e apresenta cerca de 75 a 80% de atividade em  $pH > 4$ , pois o DHAA tem seu rearranjo irreversível a material biológico inativo. Uma característica marcante do AA é a sua rápida decomposição sob calor, o que dificulta a realização de seu isolamento (FIORUCCI et al., 2003). De acordo com a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (2022), as propriedades físico-químicas da vitamina C estão descritas no Quadro 1.

## 2.2.3 Mecanismo de ação da vitamina C

### 2.2.3.1 Síntese de colágeno

AA é um composto fundamental para o funcionamento das células, pois age como cofator de duas enzimas férricas importantes, lisil e propil hidroxilases, fundamentais para biossíntese de colágeno. O AA impede a oxidação do ferro presente nas enzimas, dessa forma, protege contra a auto inativação e permite que a síntese da trama de colágeno madura e normal. Além disso, o AA participa da regulação de colágeno do tipo I e III através dos fibroblastos dérmicos humanos (MANELA-AZULAY et al., 2022).

Quadro 1 – Propriedades físico-químicas da vitamina C.

Propriedades	Descrição
Fórmula química	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>
IUPAC	(5R)-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-one
Massa molecular	176,12 g/mol
Faixa de fusão	189 a 192 °C, com decomposição
Características Físicas	Pó fino que pode ser cristalino, branco ou pouco amarelado
Solubilidade	Solúvel em água, pouco solúvel em etanol e insolúvel em clorofórmio, benzeno, éter de petróleo e éter etílico
Classe terapêutica	Vitamina
Densidade	1,65 g/cm <sup>3</sup>
pKa (acidez)	4,17 (primeira) 11,6 (segunda)

IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry* ou União Internacional de Química

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (2022).

### 2.2.3.2 Ação antioxidante

O AA interfere na geração de radicais livres induzidos por radiação UV, ao reagir com o radical hidroxila presente em suas estruturas químicas (SILVA, 2022). O AA tem capacidade de doar elétron e neste processo há formação de um radical livre ascórbico. É encontrado no organismo sob a forma de ascorbato, composto solúvel em água e um ótimo agente redutor, sendo capaz de reduzir metais de transição como cobre e ferro, além de possuir uma poderosa atividade antioxidante devido à capacidade de converter as espécies reativas de nitrogênio e oxigênio em compostos poucos reativos, conferindo fotoproteção à pele (SOUZA, 2013).

### 2.2.3.3 Ação despigmentante

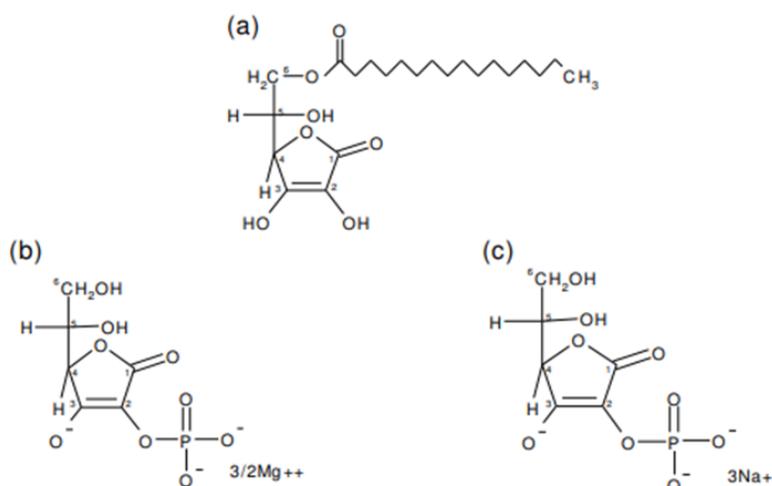
AA é um composto eficaz no tratamento de manchas senis, pois inibe o processo de melanogênese. O mecanismo de ação ocorre pela inibição da formação de melanina devido à menor formação de alfa-quinona e melanina oxidada (VIDAL et al., 2015). Uma pesquisa publicada pelo *Jornal Internacional de Dermatologia* mostrou que o AA na faixa de concentração de 5% clareou manchas de melasma em um período de 4 meses. Este estudo, ainda mostrou por análises colorimétricas, que medem a intensidade da

mancha, que não houve diferenças relevantes entre a hidroquinona a 4% (principal fármaco utilizado no tratamento de manchas hipercrômicas localizadas na pele) e a vitamina C a 5%. A vantagem do tratamento de melasma com o AA está na quase ausência de eventos adversos (ESPINAL- PEREZ et al, 2004).

## 2.2.4 Derivados da vitamina C

Em contrapartida aos benefícios do AA para a pele, é desafiador utilizar vitamina C em formulações dermocosméticas por conta de sua baixa estabilidade, pois esse ativo é facilmente oxidado e assim perde sua atividade (VIDAL et al., 2015). A solução encontrada pela indústria foi a síntese de derivados do AA, que apresentam propriedades biológicas similares à vitamina C e possuem maior estabilidade, garantindo sua atividade e eficácia no produto final (MANGELA et al., 2021).

Na indústria, os derivados da vitamina C são comercializados principalmente sob as seguintes formas: palmitato de ascorbila (Ascorbyl Palmitate), ascorbil fosfato de magnésio (Magnesium Ascorbyl Phosphate) e ascorbil fosfato de sódio (Sodium Ascorbyl Phosphate) (Figura 3). O palmitato de ascorbila possui caráter lipofílico por ser um éster de ácido graxo. Já o ascorbil fosfato de magnésio e ascorbil fosfato de sódio são derivados de ácido inorgânico e possuem caráter hidrofílico. Os derivados do AA são sintetizados a partir da esterificação do grupo hidroxila junto com o ácido orgânico de cadeia longa ou pela adição de um grupamento fosfórico incluindo o sistema enediol (DALCIN et al., 2003).



**Figura 3.** Estrutura química dos derivados da vitamina C: a) palmitato de ascorbila, b) ascorbil fosfato de magnésio, c) ascorbil fosfato de sódio.

Fonte: DALCIN et al., 2003.

### 2.4.2.1 Palmitato de ascorbila (Ascorbyl Palmitate)

O palmitato de ascorbila (AP) é um éster sintético que possui em sua estrutura química um ácido graxo saturado composto por uma cadeia de 16 carbonos, no carbono 6 está a ligação éster do AA. Suas propriedades físico-químicas estão descritas no Quadro 2. O AP é sintetizado a partir da reação do ácido sulfúrico com o AA e posteriormente há reesterificação com ácido palmítico (FREITAS, 2022).

O AP é usado na indústria em razão da sua atividade antioxidante e sua boa estabilidade nas formulações. A concentração utilizada é de 0,05% (m/v). Normalmente é utilizado sozinho ou em associação com o  $\alpha$ -tocoferol, principalmente para estabilizar óleos em formulações farmacêuticas orais ou em produtos alimentícios. O AP é empregado nas formulações tópicas para não ocorrer alterações oxidativas na pele e sua função como antioxidante também promove a proteção de excipientes lipofílicos (FREITAS, 2022).

**Quadro 2** – Propriedades físico-químicas do palmitato de ascorbila.

Propriedades	Descrição
IUPAC	[(2S) -2-[(2R) -3,4-di-hidroxi-5-oxo-2H-furan-2-il] -2-hidroxietil] hexadecanoato
Características físicas	Pó branco ou amarelo pálido, praticamente inodoro
Fórmula	C <sub>22</sub> H <sub>38</sub> O <sub>7</sub>
Massa molecular	414,54 g/mol
Densidade	1,184 g/cm <sup>3</sup> (23 °C)
pH	Neutro (molécula não ácida)
pKa	4,45
Faixa de fusão	107-117°C
Solubilidade	Insolúvel em água; solúvel em óleo vegetal/animal

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry ou União Internacional de Química Pura e Aplicada.

Fonte: Freitas, 2022

### 2.2.4.2 Ascorbil fosfato de magnésio (Magnesium Ascorbyl Phosphate)

O ascorbil fosfato de magnésio (MAP), pode ser encontrado comercialmente com os nomes Activespheres™ e VC-PMG®. É um precursor inorgânico do ácido ascórbico,

sintetizado a partir da reação de esterificação do grupo hidroxila presente na vitamina C junto com uma cadeia inorgânica que preserva o anel enediol de processos de degradação; a modificação do grupo hidroxila ocorre por um grupo inorgânico. As suas propriedades físico-químicas estão descritas no Quadro 3. (VIEIRA, 2020).

O MAP possui maior estabilidade quando comparado ao AA, sendo usualmente utilizado em formulações com pH neutro que possuem alto teor aquoso. Atua como um ótimo antioxidante hidrofílico e tem estabilidade prolongada em relação à oxidação, além de aumentar o tempo de armazenamento do produto final. Quando o MAP é utilizado em associação ao ácido  $\alpha$ -lipoico e cinetina, a ação combinada destes compostos apresenta efeito sinérgico na hidratação e em propriedades viscoelásticas da epiderme. Também pode alcançar a derme, uma vez que o MAP é lipofílico, o que facilita sua absorção pela pele e reduz a perda transdérmica de água.

O MAP também possui ação fotoprotetora e combate os efeitos do envelhecimento cutâneo (VIEIRA, 2020).

### Quadro 3 – Propriedades físico-químicas do ascórbil fosfato de magnésio.

Propriedades	Descrição
IUPAC	magnésio; [(2R)-2-[(1S)-1,2-dihidroxi-etil]-3-hidroxi-5-oxo-2H-furan-4-il] fosfato
Características	Pó branco ou amarelo pálido inodoro
Fórmula	$C_6H_6MgO_9P$
Massa molecular	277,38 g/mol
Densidade	1,76 g/cm <sup>3</sup>
pH	7-8,5
pKa	-
Ponto de fusão	>300°C
Solubilidade	Água 0,154 g/mL (20°C)

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry ou União Internacional de Química Pura e Aplicada. Fonte: Freitas, 2022.

#### 2.2.4.3 Ascorbil fosfato de sódio (Sodium Ascorbyl Phosphate)

O ascorbil fosfato de sódio (SAP) é um sal que foi estabilizado a partir do AA, que

passou por uma esterificação, proporcionando proteção contra a oxidação. As propriedades físico-químicas do SAP estão descritas no Quadro 4. Por ser uma molécula mais hidrofílica, possui certa dificuldade para penetrar a pele; para solucionar este problema são utilizadas microemulsões para ocorrer a liberação do SAP. O principal efeito do SAP é a sua ação antioxidante, também há estudos que comprovam sua eficácia no tratamento contra acne em razão da sua forte atividade antimicrobiana. Também pode ser usado combinado com a vitamina E para prevenir a formação de hidroperóxidos em decorrência de radiação UV (KHAN H et al., 2016).

**Quadro 4** – Propriedades do ascorbil fosfato de sódio.

Propriedade	Descrição
IUPAC	trissódico; [(2R) -2-[(1S) -1,2- dihidroxietyl] -3-oxido-5-oxo-2Hfuran-4-il] fosfato
Características físicas	Pó amarelo pálido, sem odor
Fórmula	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>9</sub> P
Massa molecular	322,05 g/mol
Densidade	0,25 g/cm <sup>3</sup>
pH	9 -10
pKa	-
Ponto de fusão	> 200°C
Solubilidade	Água - 0,789 g/mL

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry ou União Internacional de Química Pura e Aplicada  
Fonte: Freitas, 2022.

### 2.2.5 Vitamina C na farmácia magistral

A vitamina C, em virtude dos seus benefícios e propriedades terapêuticas, é um princípio ativo muito prescrito em formulações pelos médicos dermatologistas, que sugerem sua manipulação pelas farmácias magistrais. Em contrapartida, a utilização de AA nas farmácias magistrais é desafiadora em decorrência da baixa estabilidade dessa vitamina. Em razão, da oxidação ocasionada por altas temperaturas, presença de luz e pH alcalino, principalmente em produtos de uso tópico. Portanto, é de fundamental importância seguir a RDC 67/2007 que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e realizar os testes de controle de qualidade e produção a fim de melhorar a estabilidade e garantir a eficácia do produto (SANTOS, 2019).

## 2.2.6 Outras opções de vitamina C

Os ésteres de AA, embora mais estáveis que o AA puro, dependem de uma faixa de pH para uma boa eficácia e estabilidade. Veja no Quadro 5 as principais opções de vitamina C estabilizadas disponíveis e suas particularidades.

**Quadro 5** – Outros derivados da vitamina C, que são apresentados no presente quadro por seus nomes comerciais e químicos. As principais propriedades de cada derivado são indicadas, como solubilidade, faixa de pH de estabilidade, concentração indicada para uso (%) e incompatibilidade.

Nome comercial	Nome químico (INCI)	Solubilidade	Faixa de pH	Características	% de uso	Incompatibilidade
Ascorbosilane® C	Ascorbil Metilsilanol Pectinato	Hidrossolúvel	5-7	Vitamina C vetorizada em silanóis	3-5	S/I
AA2G™	<i>Ascorbyl Glucoside</i>	Hidrossolúvel	5-7	Ácido Ascórbico 2- glicosado	1-2	S/I
LumineCense®	<i>Caprylyl 2-Glyceryl Ascorbate</i>	Hidrossolúvel	3,5-5,5	2-gliceril- 3-octil ascorbato	0,5-100	S/I
Nanoesferas Vitamina C®	<i>Ascorbic Acid (and) Sodium Propoxyhydroxypropyl Thiosulfate Silica (and) Water.</i>	S/I	5,5-6,8	Dispersão de vitamina C sob a forma nanosferizada	0,5-3	S/I
Nikkol VC-IP®	<i>Ascorbyl Tetraisopalmitate</i>	Lipossolúvel	-	Derivado lipossolúvel de vitamina C	1-10	Géis

## 2.2.7 Informações importantes para a correta manipulação da vitamina C

Para manipular adequadamente a vitamina C, é necessário verificar qual sua característica. AA hidrossolúvel deve ser solubilizada em água ou glicol, entretanto o processo precisa ser realizado a frio, visto que a vitamina C é um composto termolábil; desta forma, a adição da vitamina C na formulação deve ocorrer sempre na fase termolábil. Recomenda-se armazená-la, entre 5 a 8°C para que a estrutura química se mantenha

estável e aumente o prazo de validade do produto (KRAMBECK, 2009).

A fotoestabilidade do AA, quando formulado em emulsão, é influenciada pela presença de agentes umectantes e emulsionantes, por exemplo, na presença de ácido palmítico e glicerina aumenta-se a estabilidade do AA (SHERAZ MA, 2009). A estabilidade do AA está diretamente ligada ao tipo de formulação, formulações em sistema emulsionados são mais estáveis em comparação a soluções aquosas (SHERAZ MA, 2009).

O AA em formulações semissólidas possui uma alta capacidade de se oxidar, principalmente se há água na composição, por exemplo emulsões O/A, géis e géis-creme. Preferencialmente recomenda-se que as formulações sejam anidras para que haja melhor incorporação do AA. Uma pesquisa mostrou que AA em formulações anidras apresenta boa estabilidade química e física, tendo como exemplo cremes formulados com propilenoglicol e silicones (KRAMBECK, 2009).

O pH  $\leq 3,5$  é ideal para as formulações com a vitamina C, nesta faixa a estabilidade do composto é maior. Estudos sobre absorção percutânea de AA apontam que a faixa de pH para formulações tópicas precisa ser igual ou menor que o valor recomendado (MANELA-AZULAY et al., 2022).

Para manter a estabilidade da vitamina C nas formulações cosméticas é fundamental a adição de um antioxidante, como o metabissulfito de sódio e o ácido ferúlico, que são dois agentes antioxidantes utilizados em preparações tópicas. (SHERAZ et al, 2009). Uma pesquisa realizada na Carolina do Norte (EUA) por cientistas da universidade de Duke da Divisão de Dermatologia do Centro Médico, mostrou que uma formulação composta por 0,5% de ácido ferúlico, 15,0% de ácido L-ascórbico e 1,0% de alfa-tocoferol, apresentou alta estabilidade, além de boa eficácia no combate aos danos gerados pela radiação UV (MURRAY et al, 2008).

Para armazenamento de cosméticos que possuem vitamina C, é necessário avaliar as propriedades de suas formulações para que possa ser embalado e acondicionado de maneira correta, e assim aumentar a estabilidade e prazo de validade (SHERAZ et al, 2009). Recomenda-se embalagens com pump ou dispenser airless, auxiliando no processo de aplicação do produto além de ajudar na proteção das preparações sensíveis à umidade e ao ar.

## **2.2.8 odutos comercializados contendo vitamina C e seus derivados**

Atualmente no mercado, na indústria dos dermocosméticos há uma imensa variedade

de produtos contendo a vitamina C e seus derivados, que vão de preços mais acessíveis até os mais caros. No quadro 6 estão os dez produtos mais vendidos de acordo com site de compras online Beleza na Web, que pertence desde 2019 ao Grupo Boticário, é considerado a maior plataforma de beleza do Brasil com foco em produtos dermocosméticos, beleza, perfumaria, cabelo, skincare e maquiagem. A busca na plataforma digital ocorreu no mês de fevereiro do ano de 2023 (Quadro 6).

**Quadro 6** – Produtos comerciais contendo vitamina C e seus derivados para cuidados com a pele encontrados na plataforma digital Beleza na Web.

Produto	Forma cosmética	Laboratório	Molécula	Função
Vitamina C 10	Sérum	Tracta	Ascorbil Palmitato	Antioxidante
Complexo Vitamina C	Sérum	Payot	Tetrahexildecil Ascorbato	Anti-idade
Vitamina C Revitalizante	Tônico	Payot	Ascorbil Metilsilanol Pectinato	Controlar oleosidade
Salicyli C10	Sérum	La Roche-Posay	Ácido Ascórbico	Anti-idade
Ligia Kogos C+C Face	Sérum	Ligia Kogos	Ácido Ascórbico	Anti-idade
Vitamina C Gel	Creme	Tracta	Ascorbil Palmitato	Anti-idade para área dos olhos
Derma Complex Concentrada Vitamina C20	Sérum	ADCOS	Ácido Acórbico; Ascorbil Metilsilanol Pectinato	Anti-idade
Vitamina C Pura	Sérum	Vult	Ácido Ascórbico	Anti-idade
SkinCeuticals C E Ferulic	Sérum	SkinCeuticals	Ácido Ascórbico	Anti-idade
Firmador Q10 + Vitamina C	Creme	Nivea	Ascorbil Fosfato de Sódio	Anti-idade

### 3. CONCLUSÃO

A vitamina C é um princípio ativo amplamente utilizado na indústria cosmética, em razão dos seus vários benefícios para a pele, dentre eles se destaca o uso para tratamento e prevenção do envelhecimento cutâneo. O ácido ascórbico apresenta comprovadamente

ação antioxidante, minimizando os danos gerados pelos radicais livres, atua na síntese de colágeno, na inibição da melanogênese e age como fator biológico de fotoproteção. Entretanto, a vitamina C apresenta como desvantagem a sua baixa estabilidade, pois é uma substância hidrossolúvel e termolábil, sendo capaz de se oxidar facilmente em razão de altas temperaturas, pH alcalino, contato com ar e luz, ocasionando problemas na manipulação e armazenamento desta substância.

Diante desses desafios, a indústria sintetizou os derivados da vitamina C, os quais possuem propriedades similares ao AA com vantagem de possuir maior estabilidade e aumento da capacidade de absorção, resultado do investimento em novas tecnologias. Portanto, é possível concluir que a vitamina C e seus derivados são ótimos aliados para o combate ao envelhecimento cutâneo, principalmente por causa do seu efeito antioxidante. É necessário que estudos continuem, principalmente para melhorar a estabilidade e potencializar o efeito do ácido ascórbico e seus derivados nas formulações tópicas.

#### **4. REFERÊNCIAS**

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2022.

BARROS, Cleber. As Principais Vitaminas C de Uso Tópico Disponíveis no Mercado. In: Cleber Barros, 16 novembro de 2020. Disponível em: <https://www.cleberbarros.com.br/as-principais-vitaminas-c-de-uso-topico-disponiveis-no-mercado/>. Acesso em: em 28 set. 2022.

BELEZA NA WEB. Beleza na Web. 2023. Disponível em: <<https://www.belezanaweb.com.br/>>. Acesso em: out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC/ANVISA nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. Disponível em:

[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC\\_67\\_2007.pdf/b2405915-a2b5-40fe-bf03-b106acbdcf32](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_67_2007.pdf/b2405915-a2b5-40fe-bf03-b106acbdcf32). Acesso em: 3 out. 2022

---

CAYE, M. et al. Utilização da Vitamina C nas Alterações Estéticas do Envelhecimento Cutâneo. Artigo científico (graduação em Tecnologia em Cosmetologia e Estética) - Universidade do Vale do Itajaí, Balneário Camboriú, SC, 2008. Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/Mariluci%20Caye%20e%20Sonia%20Rodrigues.pdf>. Acesso em: 4 ago. 2022.

COSSETIM, T. et al. Uso de Vitamina C em Cosméticos. In: Seminário Interinstitucional, Pesquisa e Extensão, XX, UNICRUZ, 2016. Disponível em: <https://home.unicruz.edu.br/seminario/anais/anais-2015/XX%20SEMIN%20C3%81RIO%20INTERINSTITUCIONAL%202015%20-%20ANAIS/Graduacao/Graduacao%20-%20Resumo%20Expandido%20-%20Ciencias%20Biologicas%20e%20da%20Saude/USO%20DE%20VITAMINA%20C%20EM%20COSMETICOS.pdf>. Acesso em: 4 out. 2022.

DALCIN, K. B.; SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S. Vitamina C e Seus Derivados em Produtos Dermatológicos: aplicações e estabilidade. Caderno de Farmácia, Porto Alegre, RS, v. 19, n. 2, p. 69-79, 2003. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/19751/000397477.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 23 set. 2022.

FAGNAN, S. et al. Envelhecimento Cutâneo. Revista de Trabalhos Acadêmicos. Niterói, v.1, n. 7, p.1-23, 2014. Disponível em: [https://web.archive.org/web/20180517155454id\\_/http://www.revista.universo.edu.br/index.php?journal=1reta2&page=article&op=viewFile&path%5B%5D=1464&path%5B%5D=1053](https://web.archive.org/web/20180517155454id_/http://www.revista.universo.edu.br/index.php?journal=1reta2&page=article&op=viewFile&path%5B%5D=1464&path%5B%5D=1053). Acesso em: 3 ago. 2022.

FIORUCCI, A.R; SOARES, M.H.F.; CAVALHEIRO, E.T.G. A importância da vitamina C através dos tempos. Química Nova na Escola, São Paulo, v. 17, p. 3-7, maio 2003. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/handle/ri/15826>. Acesso em: 21 ago. 2022.

FREITAS, Allana Pinheiro de. Panorama atual dos métodos de determinação de vitamina C e seus derivados em cosméticos. 2022. 82 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química Industrial) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2022. Disponível em: [https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/26566/MFC%202022.1\\_Allana%20Pinheiro%20de%20Freitas.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/26566/MFC%202022.1_Allana%20Pinheiro%20de%20Freitas.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 24 set. 2022.

FRIES, A.T; PEREIRA, D.C. Teorias do Envelhecimento Humano. Revista e Contexto. Ijuí, v. 10, n. 20, p. 507-514. Jan./Jun. 2011. Disponível em: <https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1571>. Acesso em: 10 ago. 2022

GAVA, A.A.; ZANONI, J.N. Envelhecimento Celular. Arq. Ciênc. Saúde Unipar. Umuarama, v.9, n.1, p.41-46. Jan./Abr. 2005. Disponível em: <https://core.ac.uk/reader/235580761>. Acesso em: 16 ago. 2022.

HIRATA, Lilian; SATO, Mayumi; SANTOS. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. Acta Farmacêutica Bonaerense. Curitiba, v. 23, n. 9, p. 418-424, fev./jun.2004. Disponível em: <https://www.fisiosale.com.br/assets/2ciclos-da-pele-0309.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2022.

KHAN H, et al. Assessment of Combined Ascorbyl Palmitate (AP) and Sodium Ascorbyl Phosphate (SAP) on Facial Skin

KOWALSKI, J. P. et al. Mulheres idosas: percepções sobre beleza e envelhecimento. Revista Del CEHIM. Jun. 2017. Disponível em: <http://ojs.filo.unt.edu.ar/index.php/temasde demujeres/article/view/228/186>. Acesso em: 27 set. 2022.

MANELA-AZULAY, M. et al. Vitamina C. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 78, n. 3, p. 265-272, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/hgLDMrqkx63MpNKC8XH5TzG/>. Acesso em: 2 set. 2022.

MANGELA, T.P.A; MARTINS, A.S.S. Benefícios da Vitamina C. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer, Jandaia, GO, v. 18, n. 35, 2021. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2021A/beneficios.pdf>. Acesso em: 22 set. 2022.

MOTA, A. P. et al. Teorias biológicas do envelhecimento. Revista Portuguesa de Ciências do Desporto. v.4, n.1, 2004. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Jose-Duarte-19/publication/268354890\\_Teorias\\_biologicas\\_do\\_envelhecimento/links/54b7d0c4054b7d0c40cf2c27adc47290e/Teorias-biologicas-do-envelhecimento.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jose-Duarte-19/publication/268354890_Teorias_biologicas_do_envelhecimento/links/54b7d0c4054b7d0c40cf2c27adc47290e/Teorias-biologicas-do-envelhecimento.pdf). Acesso em: 9 ago. 2022.

---

MURRAY, J.C. et al. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol*, v. 59, n. 3, p. 417-425, set 2007. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603326/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

NASCIMENTO, M. M. Uma visão geral das teorias do envelhecimento humano. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*. v. 8, n. 1, 2020. Disponível: [https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude\\_desenvolvimento/article/view/6192/pdf](https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/6192/pdf). Acesso em: 9 ago. 2022.

OLIVEIRA, Fernanda Souza de. Utilização da Vitamina C na Prevenção do Envelhecimento Cutâneo. 2020. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Educação e Meio Ambiente, 2020. Disponível em: <https://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/2764/1/TCC%20Fernanda%20Souza%20de%20Oliveira%20-assinado-%20%281%29.pdf>. Acesso em: 22 set. 2022.

PEREIRA, V. et al. *Anatomia Humana Básica [livro eletrônico]: para estudantes da área da saúde*. 4. ed. São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora, 2021. 248 p. ISBN 9788578083021

PUHL, G. et al. A Importância do Ácido Ascórbico no Combate ao envelhecimento. *Revista Saúde Integrada*. v.11, n.22, p.47-58, 2018. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/229765819.pdf>. Acesso em: 6 ago. 2022

RUIVO, Adriana Pessoa. Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação. 2014. 112 f. Tese (Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4413/1/PPG\\_21481.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4413/1/PPG_21481.pdf). Acesso em: 3 ago. 2022

SANTIAGO NETO, João Felipe. Estudo da fotoestabilidade e quantificação do ácido L-ascórbico e D-isoascórbico em produtos processados a base de frutas por cromatografia líquida de alta eficiência. 2019. n. 60. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Universidade Rural de Pernambuco, Recife, 2019. Disponível em: <http://www.tede2.ufrpe.br:8080/tede/bitstream/tede2/8207/2/Joao%20Felipe%20Santiago%20Neto.pdf>. Acesso em: 2 set. 2022.

SANTOS, A.C.D et al. Estudo da Estabilidade de formulações de Uso Tópico Contendo Vitamina C Manipulada em Farmácias da Cidade de Teresina-Pi. *Brazilian Journal of health Review*, Curitiba, v. 2, n. 2, p. 756-767, mar./apr. 2019. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1214/1075>. Acesso em: 25 set. 2022.

SANTOS, Mirelli Papalia dos. O Papel das Vitaminas Antioxidantes na Prevenção do Envelhecimento Cutâneo. Monografia (Graduação em Nutrição) - Universidade Regional do Noroeste, Rio Grande do Sul, 2013. Disponível em: <https://bibliodigital.unijui.edu.br:8443/xmlui/bitstream/handle/123456789/1571/TCC%20Mirelli%20P%20dos%20Santos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 19 set. 2022.

Sebum Control in Female Healthy Volunteers. *Drug Research*, 2016; 52 – 58.

Sheraz MA. [Formulation and Stability of Ascorbic Acid in Liquid and Semisolid Preparations.] Ph. D. Thesis, Baqai Medical University, Karachi, Pakistan, 2009.

SILVA, W.J.M.; FERRARI, C.K.B. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 14. n. 3. p. 441-451. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbagg/a/WDTfDQWP8pKswVmLMFFLwQQr/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 10 set. 2022.

SMAOUI S., HLIMA H.B., KADRI A. [Application of L-Ascorbic Acid and its Derivatives (Sodium Ascorbyl Phosphate and Magnesium Ascorbyl Phosphate) in Topical Cosmetic Formulations: Stability Studies.] *J.Chem.Soc. Pak.*, Vol.35, No. 4, 2013.

SOUZA, Mariana Séfora Bezerra. Mecanismos de ação antioxidante de extratos de murici (*Byrsonima crassifolia* (L.) Kunth). 2013. 134 f. Dissertação (Mestrado – Nutrição em Saúde Pública) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6138/tde-24052013-153230/publico/MarianaSefora.pdf>. Acesso em: 16 set. 2022.

VIDAL, Paula Camila Londolfo; FREITAS, Geyse. Estudo da Antioxidação Celular Através do Uso da Vitamina C. *Revista Uningá Review*, Maringá, v. 21, n. 1, p. 60- 64, Jan/Mar 2015. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1611/1221>. Acesso em: 26 ago. 2022.

---

---

VIEIRA, A. C. R. Atividade antioxidante da vitamina c: aplicações na indústria farmacêutica e de alimentos e formas de evitar a oxidação mantendo sua estabilidade. 2020. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2020. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/bitstream/ri/19405/3/TCCG%20-%20Farm%c3%a1cia%20-%20Ana%20Carolina%20da%20%20Rocha%20Vieira%20-%202020.pdf>. Acesso em: 2 set. 2022.

**\*Autoras correspondentes:**

**Sara Scandorieiro e Audrey Alesandra Stingen Garcia Lonni**  
Email: [audrey@uel.br](mailto:audrey@uel.br); [sarascandorieiromicro@gmail.com](mailto:sarascandorieiromicro@gmail.com)  
Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.  
RECEBIDO: 14/04/2023 ACEITO: 23/06/2023