



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Consenso multidisciplinar sobre os benefícios da vitamina C tópica

Multidisciplinary consensus on the benefits of topical vitamin C

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2025170366>

RESUMO

A vitamina C, ou ácido L-ascórbico (AA), é o antioxidante mais abundante na pele humana, e sua reposição tópica mostrou-se relevante, pois seu estoque é consumido diante de agressões externas, e por atuar na prevenção e tratamento do envelhecimento cutâneo. Essa revisão baseou-se em pesquisa bibliográfica nas bases PubMed e LILACS e em duas reuniões de consenso entre os autores para análise das evidências sobre seu uso tópico. O AA puro e estabilizado é a forma que apresenta maior nível de evidências de atividade na pele. Derivados, carreadores e nanofórmulas estão sendo desenvolvidos, entretanto mais estudos clínicos e comparativos são necessários.

Palavras-chave: Ácido Ascórbico; Antioxidantes; Envelhecimento da Pele; Hiperpigmentação; Cosméticos.

ABSTRACT

Vitamin C, or L-ascorbic acid, is the most abundant antioxidant in human skin and its topical replacement has proven relevant, since this reservoir is consumed by external aggression, and it is used in the prevention and treatment of skin aging. This review was based on bibliographic research in the PubMed and LILACS databases and two consensus meetings between the authors to analyze the evidence for its topical use. The highest level of evidence of skin activity has been found in the pure and stabilized form of ascorbic acid. Derivatives, carriers, and nanoformulas are being developed, however further clinical and comparative studies are needed.

Keywords: Ascorbic Acid; Antioxidants; Skin Aging; Hyperpigmentation; Cosmeceuticals.

Artigo de Revisão

Autores:

Flavia Alvim Sant'anna Addor¹
Ana Claudia Cavalcante Esposito²
Emerson de Andrade Lima³
Lucas Portilho⁴
Eliana Mika Yamaguchi⁵
Sylvia Ypiranga⁵

- 1 Grupo MEDCIN, Centro de Pesquisa Clínica, São Paulo (SP), Brasil
- 2 Universidade do Oeste Paulista, Dermatologia, Presidente Prudente (SP), Brasil
- 3 Santa Casa de Misericórdia do Recife, Dermatologia, Recife (PE), Brasil
- 4 Instituto de Cosmetologia Educacional, Campinas (SP), Brasil
- 5 Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil

Correspondência:

Flavia Alvim Sant'anna Addor
E-mail: flavia.addor@medcin.com.br

Fonte de financiamento: L'Oréal Brasil proveu fundos para as reuniões entre o grupo de autores.

Conflito de interesses: Flávia Addor atua como speaker, pesquisadora e consultora para L'Oréal Brasil, Galderma, Eucerin e Kenvue. Ana Cláudia Cavalcante Espósito realizou atividades científicas junto à L'Oréal Brasil. Sylvia Ypiranga atuou como speaker para Galderma.

Data de Submissão: 16/04/2024
Decisão final: 25/07/2024

Como citar este artigo:

Addor FAS, Esposito ACC, Lima EA, Portilho L, Yamaguchi EM, Ypiranga S. Consenso multidisciplinar sobre os benefícios da vitamina C tópica. Surg Cosmet Dermatol. 2025;17:e20250366.



INTRODUÇÃO

A pele é o órgão mais exposto a fatores externos que aceleram o processo de envelhecimento cutâneo, como radiação ultravioleta, tabagismo, poluição, má alimentação e estresse.¹ Devido a isso, observa-se que o mercado de cuidados com a pele é o segmento líder da indústria cosmética, respondendo por aproximadamente 36% do mercado global, sendo a vitamina C um dos principais ingredientes utilizados em produtos dermo-cosméticos, especialmente devido a sua multifuncionalidade.^{2,3} A vitamina C, ou ácido L-ascórbico (AA), é um nutriente essencial obtido exclusivamente a partir de fontes exógenas, sendo o antioxidante mais abundante na pele humana,⁴ cuja atividade bioquímica é restrita a sua forma levogira (L), uma vez que a forma dextrogira (D) não tem atividade biológica significativa.⁵ As primeiras publicações sobre seu uso tópico são datadas do início dos anos 1960, sendo essa forma de utilização fundamental para aumentar a biodisponibilidade da vitamina C cutânea, haja vista que a aplicação tópica garante níveis 20 a 40 vezes superiores aos alcançáveis com suplementação oral de vitamina C.⁶ Além disso, quando a pele fica saturada de AA por meio da aplicação tópica, ocorre um efeito reservatório, em que o AA tende a se estabilizar e permanecer disponível na pele por 3 a 4 dias.^{4,6,7} Esse armazenamento propicia uma proteção prolongada contra danos ambientais indutores de estresse oxidativo na pele, tais como radiação ultravioleta (UV), poluição e tabagismo.^{1,7-9} Apesar de toda eficácia já evidenciada no uso tópico do AA,^{8,10} a baixa estabilidade da molécula ainda é uma dificuldade para seu uso tópico e exige particularidades tecnológicas no desenvolvimento de formulações, o que estimulou pesquisas para o desenvolvimento de derivados do AA e tecnologias de liberação do ativo. Entretanto, embora a estabilidade tenha sido melhorada com essas inovações, a literatura científica ainda carece de estudos comparativos que investiguem a resposta clínica e a ação terapêutica desses novos derivados em comparação com o AA. Nesta revisão, serão explorados os tipos de vitamina C disponíveis para uso tópico, seus benefícios comprovados e aplicabilidades durante a prática clínica dermatológica.

MÉTODO

Este artigo resulta de duas reuniões de consenso entre os autores, dermatologistas e farmacêuticos, realizadas em novembro de 2022. Antes das reuniões, foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente através das bases de dados PubMed e LILACS, combinando as palavras “vitamin C” ou “ascorbic acid” e “skin” e “topical”, para a seleção de artigos relevantes que respondessem a três blocos temáticos: (1) eficácia, função e mecanismo de ação da vitamina C em seus diferentes formatos; (2) avanços na formulação em relação à eficácia, estabilidade, penetração na pele e biodisponibilidade da vitamina C e seus derivados; e (3) aplicação e eficácia clínica da vitamina C tópica em diferentes formas. Foi evidenciado que um terço dos artigos selecionados como referência apresentavam autores com afiliação brasileira, denotando a relevância do tema no Brasil. Durante

as reuniões, os tópicos foram discutidos com base na literatura publicada. Ao longo da elaboração do manuscrito, outros artigos publicados e documentações técnicas relevantes foram incluídos na revisão em comum acordo entre os autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Funções biológicas da vitamina C na pele

As funções da vitamina C mais abordadas na literatura estão relacionadas com sua capacidade de neutralizar radicais livres, incluindo espécies reativas de oxigênio (EROs), e com sua relevância na síntese de colágeno. O Quadro 1 reúne evidências dessas e de outras funções do AA e alguns de seus derivados na pele, incluindo ação anti-inflamatória, fotoproteção, importância na função de barreira da pele, ação antiglicante e ação clareadora.^{2,8-11}

Especificidades na formulação de vitamina C tópica

Ao considerar diferentes formulações tópicas contendo antioxidantes como principais ingredientes ativos, fatores como compatibilidade, estabilidade e penetração devem ser priorizados, garantindo que tenham ação sinérgica e que não ocorra neutralização entre os ativos no veículo escolhido.^{7,20} Um dos principais desafios para a utilização do AA é assegurar a sua estabilidade química e a sua biodisponibilidade tópica por meio de um veículo adequado.^{23,24} Oito séruns comercializados no mercado brasileiro foram avaliados quanto ao teor de AA por cromatografia líquida de ultra-alta eficiência, e observou-se que apenas três produtos apresentaram concentrações iguais ou superiores a 5% no momento inicial e após 60 dias, com análises quinzenais. Além disso, verificou-se que o custo do sérum de vitamina C pode estar relacionado à qualidade e estabilidade do produto, já que as amostras com o custo mais elevado foram justamente as que apresentaram maiores concentrações de AA ao longo do estudo.²⁵

O AA é uma molécula bastante instável que pode se oxidar facilmente, perdendo sua capacidade antioxidante, seja por ionização em água, em pH neutro ou superior (maior estabilidade é obtida em $\text{pH} \leq 4$), seja por exposição à luz, à temperatura elevada, ao contato com ar, ou por ocorrência de íons metálicos.²⁶ De fato, o AA é degradado inicialmente em ácido deidro-L-ascórbico de forma reversível, mas pode ser hidrolisado irreversivelmente para ácido 2,3-dicetogulônico (Figura 1), perdendo sua atividade e sendo degradado em moléculas pequenas. A transformação reversível de AA em ácido deidro-L-ascórbico na pele funciona como um sistema de oxirredução que permite a interação celular e a bioatividade das duas moléculas.⁵ Nas formulações, o processo de degradação do AA, em geral, é acompanhado por uma mudança gradativa na coloração,²⁴ entretanto o escurecimento isolado da fórmula não pode ser considerado necessariamente como uma perda da eficácia dermatológica, pois a efetividade do produto está relacionada também à concentração de AA livre e biodisponibilidade na pele.²⁵

Pinnell e colaboradores⁷ estabeleceram parâmetros ideais

QUADRO 1: Evidências das principais ações biológicas na pele deflagradas pelo AA e alguns de seus derivados

Ação biológica	Desenho do estudo	Ativos/concentrações	Principais resultados e mecanismos	Referência
Efeito antioxidante	<i>In vitro</i> (quimioluminescência)	Ácido L-ascórbico (AA: 0,000125% a 0,002%); Ascorbil fosfato de magnésio (MAP: 0,0021% a 0,0337%); Tetraisopalmitato de ascorbila (ATIP: 0,0082% a 0,1316%)	Atividade antioxidante comprovada pela inibição da formação de radicais livres mesmo em baixas concentrações; AA apresentou melhor efeito antioxidante que os derivados.	Maia Campos <i>et al.</i> ¹²
	<i>In vitro</i> (peroxidação lipídica)	AA (0,6% e 1,5%); MAP (0,45% e 0,9%); e ATIP (0,45% e 0,9%)		
Moisturizing effect	<i>In vivo</i> (aplicação diária durante 4 semanas no antebraço de indivíduos saudáveis)	AA 2% em pH 3,5; MAP 2% em pH 7,0; ATIP 2% em pH 5,5	Todas as fórmulas aumentaram a hidratação da camada córnea; AA aumentou a perda transepidérmica de água, indicando aumento da renovação celular epidérmica; MAP, apesar de penetrar menos que AA, aumentou a hidratação na epiderme profunda; ATIP não apresentou efeito.	Maia Campos <i>et al.</i> ¹²
	<i>In vitro</i> (cultura de queratinócitos)	AA 50 µg/ml e 1,2 mM íons cálcio	Aumento significativo do teor de ceramidas, auxiliando na proliferação e diferenciação dos queratinócitos na epiderme e na melhora da hidratação.	Kim <i>et al.</i> ¹³
Efeito na integridade da barreira cutânea	<i>In vitro</i> (cultura de queratinócitos, epiderme humana reconstruída e equivalente de pele em bicamada)	AA	Aumento do conteúdo de glicosilceramidas e ceramidas 6 e 7; melhora do perfil lipídico e da arquitetura da camada córnea.	Ponec <i>et al.</i> ¹⁴
	<i>In vitro</i> (cultura de queratinócitos)	MAP	Aumento da diferenciação dos queratinócitos por meio da ativação do fator de transcrição AP-1 dependente da proteína quinase C (PKC).	Savini <i>et al.</i> ¹⁵
Efeito na colagênese	<i>In vivo</i> (biópsia, mulheres pós-menopausa)	AA 5% at pH 6.0	Aumento dos níveis de mRNA para procólagenos I e III.	Nusgens <i>et al.</i> ¹⁶
	<i>In vitro</i> [cultura de fibroblastos de pele humana expostos à radiação ultravioleta (UV) e ao peróxido de hidrogênio];	AA	Cofator das enzimas lisil e prolil hidroxilases que reticulam e estabilizam as fibras de colágeno (estrutura adequada).	Gegotek <i>et al.</i> ¹⁷
	<i>In vitro</i>	AA	Efeito protetor nas alterações degenerativas que reduzem o colágeno em função da diminuição da superóxido dismutase (SOD) na pele.	Addor ¹⁸
Efeito anti-inflamatório	<i>In vitro</i> (culturas de queratinócitos e de fibroblastos)	AA	Inibição do fator de transcrição nuclear kappa B (NFkB). O estresse oxidativo ativa o NFkB, responsável por induzir a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8, que contribuem para a inflamação e envelhecimento da pele.	Farris ²
Efeito antiglicante	<i>In vitro</i>	AA	Inibição da glicação e dos subsequentes produtos finais.	Gkogkolou & Böhm ¹⁹
Efeito fotoprotetor	<i>In vivo</i> (aplicação tópica em pele suína durante 4 dias antes da irradiação UV)	AA 15% + vitamina E (1%) em pH 3,2; comparativo com ativos isolados em mesma concentração AA 15% + vitamina E (1%) + ácido ferúlico (0,5%); comparativo com ativos isolados em mesma concentração	AA 15% e a vitamina E 1% isoladas protegeram a pele de um eritema induzido por UV 2 vezes mais que o veículo; tanto a combinação de AA 15% + vitamina E 1% quanto o ácido ferúlico 0,5% isolado protegeram quatro vezes mais. A combinação de AA 15% + vitamina E 1% + ácido ferúlico forneceu oito vezes mais proteção contra UV, confirmada pela colorimetria do eritema e contagem de sunburn cells com diminuição significativa.	Lin <i>et al.</i> ²⁰
Efeito clareador	<i>In vitro</i> (cultura de queratinócitos irradiados com UVA)	Ácido 3-O-etil ascórbico	Efeitos antimelanogênicos via inibição de hormônio alfa estimulador de melanócito (α-MSH) mediada por fator nuclear-eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) e indução de autofagia.	Chen <i>et al.</i> ²¹
	<i>In vivo</i> (exame clínico, mulheres de 23 a 43 anos)	AA 5%	Inibição da tirosinase, através da interação com íons de cobre, no início da via de síntese de melanina.	Espinal-Perez <i>et al.</i> ²²

AA: Ácido L-ascórbico; ATIP: Tetraisopalmitato de ascorbila; MAP: Ascorbil fosfato de magnésio.

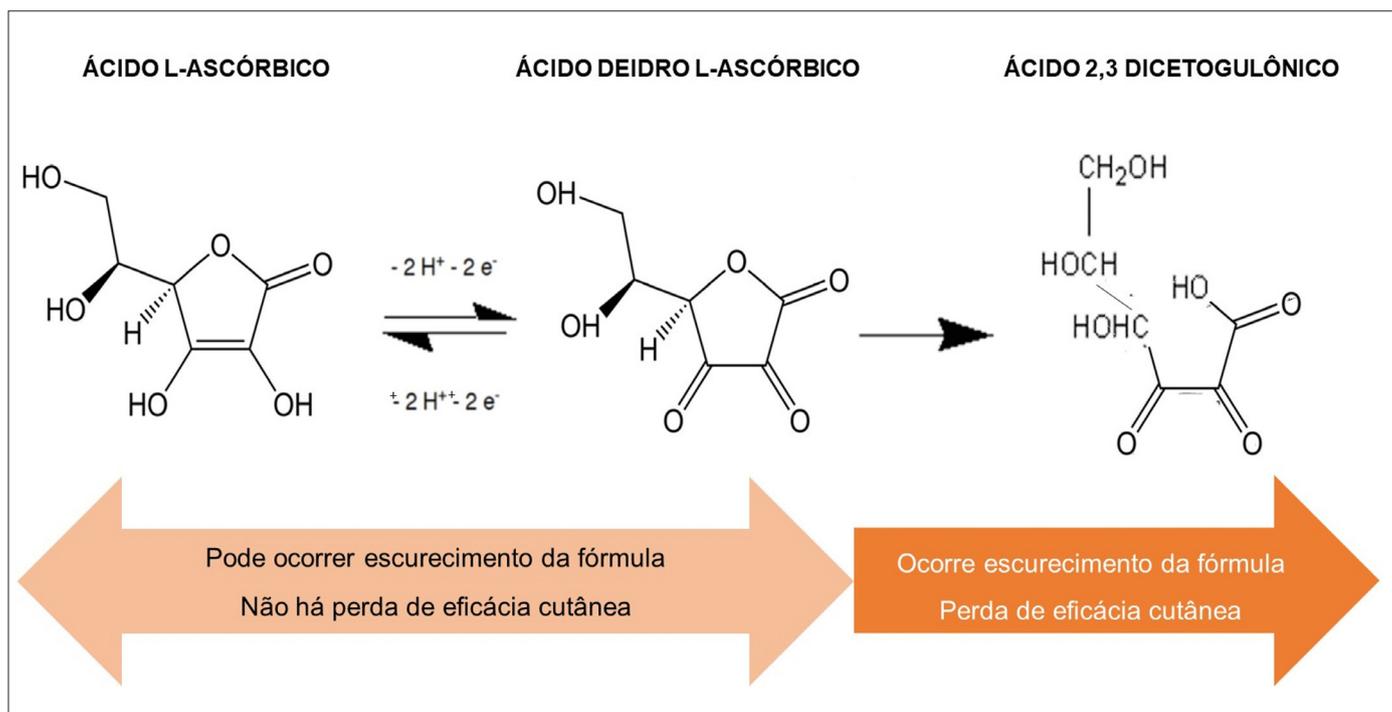


FIGURA 1: Oxidação do ácido L-ascórbico

para viabilizar a absorção percutânea de vitamina C e suplementar o reservatório de antioxidantes naturais cutâneos. O estudo determinou que AA puro (grau farmacêutico) deve ser formulado a frio, em meio ácido ($\text{pH} \leq 3,5$), a fim de mantê-lo sem carga iônica.⁷ Além do ajuste no pH, a formulação deve conter uma concentração ideal de AA (5 a 20%) para promover a entrega do ativo livre através da camada córnea e ter melhores resultados. Ao testar concentrações de 5% a 30% de AA em pH 3,2, os níveis cutâneos de AA aumentaram e foram máximos em 20%, pois concentrações maiores tendem a apresentar um decréscimo na sua permeação.^{2,7} Além da padronização de parâmetros físico-químicos da solução de AA puro e livre, como concentração e pH ideais para garantir estabilidade e penetração dérmica,^{7,20,27} outras estratégias vêm sendo desenvolvidas para superar as limitações da sua administração tópica na pele (Figura 2). Esse empenho para viabilizar a vitamina C topicamente só tem importância clínica quando a estratégia se mostra capaz não só de estabilizar o AA na fórmula, mas também de garantir a penetração segura do ativo na pele e sua permanência livre e estável por tempo suficiente para exercer suas atividades. A adição de conservantes e coantioxidantes previne a degradação do AA. Nesse contexto, vitamina E, ácido ferúlico e metabissulfito de sódio apresentaram bons resultados, embora o último tenha restrições sensoriais pelo odor.^{24,28}

Além do ácido ferúlico, outros ativos de origem vegetal podem ser utilizados nos sistemas antioxidantes sinérgicos para estabilização do AA.^{24,29} O flavonoide phloretin estabiliza e aumenta a disponibilidade cutânea de vitamina C e ácido ferúlico

aplicados topicamente.^{29,30} A lipofilicidade de phloretin, que indica alta solubilidade nos lipídios da pele, pode explicar seu uso como potencializador da permeação de outros ativos.²⁹ Silimarina 0,5%, obtido da planta *Silybum marianum*, atua em sinergia estabilizadora com AA 15% e ácido ferúlico 0,5% em uma formulação aquosa com pH ácido para reduzir a peroxidação lipídica causada pela exposição à radiação UV.³¹

Outra abordagem importante para evitar a degradação do AA tópico é a utilização de umectantes e solventes do tipo poliálcool, como glicerina, propilenoglicol e butilenoglicol para veículos não aquosos com baixa permeabilidade ao oxigênio.²⁴ Além disso, umectantes, como ácido palmítico, propanodiol e glicerina, influenciaram positivamente a estabilidade do AA em veículos anidros ou emulsões.²⁴ Dessas premissas, a tecnologia de polióis em emulsão água em silicone, com formulação preparada em atmosfera de nitrogênio, foi capaz de associar o AA puro, em concentrações de 5% a 10%, com glicerina e outros polióis que, além de impedirem o contato do AA com a água da emulsão, facilitaram a penetração do AA e sua ação diretamente na derme, onde se formam as fibras de colágeno.^{16,32}

Diversos derivados do AA foram propostos — e muitos já estão sendo utilizados na dermatologia — com o intuito de facilitar a permeação, a estabilidade e a biodisponibilidade do AA. Geralmente, o derivado de AA deve ser convertido enzimaticamente em AA nos queratinócitos e nos fibroblastos para exercer seus efeitos.^{28,33} Até o momento, entretanto, não foram identificadas informações publicadas sobre o impacto dos derivados de AA no reservatório de vitamina C da pele. Por outro

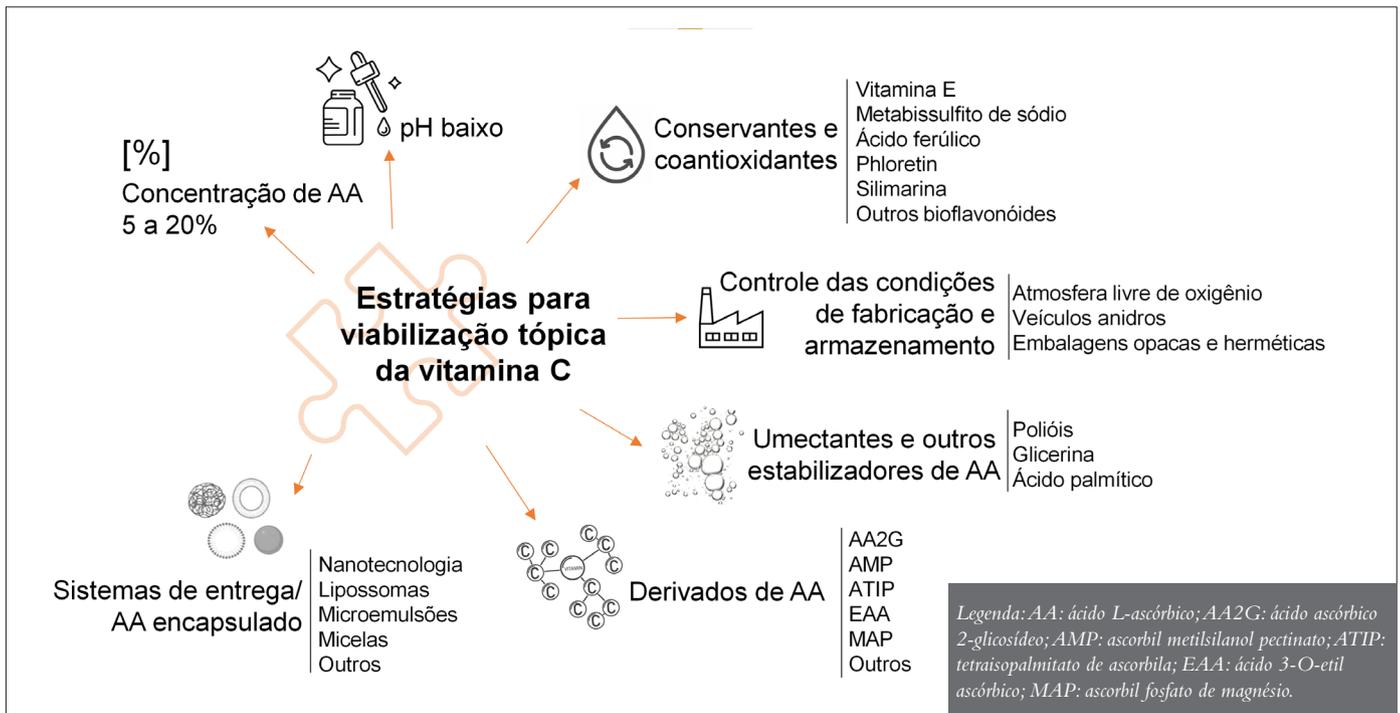


FIGURA 2: Principais estratégias para viabilização tópica da vitamina C

lado, a possibilidade de inúmeras combinações entre derivados de AA com solubilidades semelhantes ou diferentes e, inclusive, com o próprio AA em uma mesma formulação é uma vantagem para o formulador.²⁴ Os principais derivados de vitamina C em uso no Brasil, tanto na indústria quanto na farmácia de manipulação, são: ascorbil fosfato de magnésio (MAP),^{12,24,26,28} L-ascorbil-2-fosfato de sódio (SAP),^{24,28} tetraisopalmitato de ascorbila (ATIP),^{12,24,28,34} ascorbil metilsilanol pectinato (AMP),^{25,35} ácido ascórbico 2-glicosídeo (AA2G)^{24,28,36-38} e ácido 3-O-etil ascórbico (EAA),^{21,28,39} que podem ser conhecidos por diferentes nomes comerciais.

O nível de evidência científica sobre a eficácia do AA, no entanto, mostra-se superior às evidências publicadas dos derivados (Quadro 2). A vetorização por nanotecnologia e o encapsulamento vêm sendo desenvolvidos para melhorar a entrega tópica do ativo e proteger o AA da degradação.²⁴ Esses sistemas incluem microvetores e nanovetores, lipossomas (dupla membrana lipídica com conteúdo hidrofílico), microemulsões e micelas capazes de permitir uma dinâmica de aumento da estabilidade da vitamina C em busca de maior durabilidade dos produtos, mas com desafios relacionados à definição da concentração ideal de AA ou de seu derivado e à permeação da vitamina C na pele.^{24,28} Em geral, os artigos que abordam o processo de vetorização não estabelecem a concentração de AA livre que está no interior dos vetores.^{28,40}

O desenvolvimento de formulações lipossomais em vesículas com diferentes composições lipídicas contendo ácido ascórbico demonstrou adequação em aumentar a estabilidade da

vitamina C e promover maior retenção cutânea, sugerindo eficácia no tratamento de eventos relacionados ao fotoenvelhecimento da pele.⁴¹ A carga lipossômica negativa favoreceu a retenção do ativo na epiderme e na derme.⁴⁰ O uso de nanotecnologia em cosméticos permitiu o desenvolvimento de diversas matérias-primas (nanovetores, nanocápsulas, nanossomas, etossomas, niossomas e outros sistemas nanométricos) para melhorar a estabilidade e permeação do AA na pele, partindo de materiais de diferentes naturezas. Apesar da oferta de produtos dermatológicos e ingredientes para a manipulação magistral contendo AA ou um derivado de AA nanoencapsulado ser crescente, ainda há poucos estudos, principalmente in vivo, que suportem conclusões sobre direcionamento, permeação e, principalmente, concentração de AA livre entregue à pele por esta nanotecnologia.^{33,41,42} No Brasil, o MAP está disponível em sistemas comerciais de encapsulamento em colágeno e sulfato de condroitina de origem marinha, em micro e nanoesferas, que reforçam a estabilidade do derivado, com proposta de aumentar a permeação cutânea; entretanto, mesmo com a nanotecnologia, a permeação parece se limitar à epiderme, com liberação prolongada do conteúdo por degradação enzimática.^{24,41}

Nanovesículas elásticas (spanlastics), ultradeformáveis, formadas principalmente a partir de álcool, propilenoglicol, polissorbato 80 e surfactantes, que foram carregadas com AA e comparadas com solução de AA em pH 2,38, apresentaram melhor permeação e concentração cutânea em dose suficiente para demonstrar eficácia antioxidante, redução da expressão de metaloproteínas in vitro e melhora clínica da pele danifi-

QUADRO 2: Síntese do tipo de evidência por mecanismo de ação do AA e derivados^{26,28,35,37,38}

AA e derivados	 MOLÉCULA OURO AA	MAP	SAP	ATIP	AMP	AA2G	EAA
CONVERSÃO EM AA (FORMA ATIVA)	= AA	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i> <i>In vitro</i>	Sem dado	<i>In vivo</i> <i>In vitro</i>	Sem dado
ANTIOXIDANTE	Clinical <i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	Clínico	<i>In vitro</i>	Clínico formulado com AA+AA2G+Outros antioxidantes	<i>Ex vivo</i> <i>In vivo</i> <i>In vitro</i>	<i>In vitro</i> comparado com AA: menor, porém prolongado
NEOCOLAGÊNESE	Clínico (biópsia)	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	Sem dado	<i>In vitro</i>	Sem dado
ANTIMELANO-GÊNESE	Clínico	Clínico <i>In vitro</i>	Clínico	<i>Ex vivo</i> <i>In vitro</i>	Sem dado	Clínico , com outros ativos, dificultando a avaliação do efeito clínico do AA2G <i>in vitro</i>	<i>In vivo</i> <i>In vitro</i>
RESULTADOS CLÍNICOS	Efeito antioxidante, neocolagênese, efeito antirrugas, efeito despigmentante	Radiância	Efeito hidratante e calmante	Efeito hidratante	Luminosidade e redução de rugas e manchas em pele fotoenvelhecida	Estímulo neocolagênese em associações	Radiância e efeito despigmentante

AA: Ácido L-ascórbico; MAP: Ascorbil fosfato de magnésio; SAP: L-Ascorbil-2-fosfato de sódio; ATIP: Tetraisopalmitato de ascorbila; AMP: Ascorbil metilsilanol pectinato; AA2G: Ácido ascórbico 2-glicosídeo; EAA: Ácido 3-O-etil ascórbico

cada por UVB, mostrada por histologia.^{33,43} A nanotecnologia ressalta a importância de manter a qualidade e o controle dos tamanhos das partículas durante a fabricação. Para uso tópico e garantia da segurança, recomendam-se vetores de tamanho superior a 100 nm para que não haja risco de permeação sistêmica. Há poucos artigos disponíveis que demonstrem a biodisponibilidade cutânea do AA em formulações nanotecnológicas, bem como informações limitadas sobre a concentração, seja de AA, seja do derivado de AA que está sendo utilizado no sistema de entrega. Em geral, os poucos estudos não são comparativos entre AA e sua forma nanotecnológica, apesar de evidências de nanopartículas capazes de liberar ácido ascórbico por mais de 8 h *in vitro*.⁴⁴ A nanotecnologia em cosméticos é promissora, mas existem questões regulatórias e industriais que limitam seu uso clínico.²⁴ Conhecer a especificidade e eficácia clínica de cada proposta nanotecnológica desenvolvida para AA e derivados é um desafio atual.^{24,28,33} Recentemente, estruturas de RNA ou DNA com alta afinidade e especificidade por alvos de interesse, denominadas de aptâmeros, foram objeto de um estudo para carreamento de vitamina C. O aptâmero de DNA e AA foi proposto como uma nova possibilidade de estabilização da vitamina C em cosméticos.³³

Evidências da relação entre eficácia e penetração transcutânea da vitamina C em diferentes formulações

Tanto a aplicação tópica de AA quanto a sua entrega nas camadas da pele são intrinsecamente dependentes das características da formulação.^{7,24,26} Porém, as publicações de estudos

comparativos para avaliar a estabilidade e penetração transdérmica efetiva entre distintas formas de vitamina C são limitadas e, em geral, são realizados estudos *in vitro*.^{24,26} Pinnell e colaboradores⁷ testaram dois produtos contendo derivados do AA, comercialmente disponíveis nos Estados Unidos, respectivamente com MAP 12% e palmitato de ascorbila 10% em comparação à formulação com AA puro 15%, livre e estabilizado em pH^{3,2}. Diferente do AA idealmente parametrizado, a aplicação tópica das formulações com os derivados de AA não aumentou significativamente o teor de vitamina C na pele.⁷ Apesar de mais estáveis, esses derivados da vitamina C parecem apresentar menor penetração cutânea em comparação ao AA livre e não possuem atividade antioxidante direta, precisando serem convertidos em ácido L-ascórbico por reação enzimática.^{24,26} Estudos posteriores apontaram que a esterificação de AA com ácido palmítico não garante níveis de estabilidade satisfatórios nos produtos tópicos, apesar da natureza lipídica do palmitato de ascorbila, provavelmente porque ele interfere na função de barreira e na ação antioxidante da vitamina E da pele.^{24,26,45}

Um estudo sugeriu o uso de AA2G, um derivado do ácido ascórbico, para uso em cosméticos com efeitos terapêuticos, apesar da atividade antioxidante ter sido inferior quando comparada ao AA.³⁶ Esse derivado possui uma glicose associada ao grupo hidroxila do segundo carbono da vitamina C, que a protege de altas temperaturas, do pH, de íons metálicos, da luz e de outros mecanismos de degradação e, na pele, reage com a enzima alfa-glicosidase para liberar ácido ascórbico.³⁶ Dessa forma, o AA2G mostrou-se quimicamente estável e completamente

metabolizado em ácido ascórbico, o que garantiu eficácia antioxidante (in vitro e ex vivo) em concentrações menores do que o preconizado para o AA puro e livre, porém o in vivo apresentou ação antioxidante inferior a AA e vitamina E.^{28,37} Um outro estudo sugeriu que o AA2G pode proteger as células contra radiação ionizante por agir contra radicais livres, reduzindo o dano inicial ao DNA.³⁸

Em comparação ao AA2G, o EAA mostrou-se mais lipofílico, o que o torna mais facilmente absorvido pela pele do que outros derivados hidrossolúveis de vitamina C.³⁹ Diversos mecanismos foram propostos para o efeito antimelanogênico do EAA: aumento da autofagia nos melanócitos;¹⁹ inibição do hormônio alfa estimulador de melanócito (alfa-MSH) e aumento dos antioxidantes endógenos via fator nuclear-eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) nos queratinócitos²¹; redução da atividade do fator de transcrição regulador da melanogênese nos melanócitos²¹; e redução da atividade da tirosinase através da acidificação citoplasmática do melanócito.⁴⁶

A redução da melanina e da atividade da tirosinase por meio da acidificação citoplasmática, que potencialmente resulta do aumento do transporte de AA através da membrana pelo transportador de vitamina C dependente de sódio-2 (SVCT-2), foi verificada também para AA e MAP.⁴⁶ Esse mecanismo representa uma forma eficiente de inibir a tirosinase sem causar citotoxicidade aos melanócitos.⁴⁶ O encapsulamento de AA 5% em emulsões contendo cristais líquidos, desenvolvidos a partir da combinação de álcool cetílico e polissorbato 60, formou uma estrutura coloidal complexa na interface óleo-água, muito eficiente na estabilização da vitamina C por 4 meses. Posteriormente, um estudo clínico controlado avaliou o efeito da aplicação tópica dessa forma estabilizada durante 30 dias, em comparação ao placebo, através de medidas com ultrassom de alta frequência, e mostrou redensificação dérmica.²³ Independentemente da estratégia aplicada para manter o AA estável, para que desempenhe sua atividade biológica, a molécula deve permanecer ou ser convertida em sua forma livre.^{24,32} O aumento da biodisponibilidade de AA livre nas camadas da pele, até a derme, foi possível e comprovado graças à otimização da sua penetração transcutânea pela implementação dos seguintes parâmetros de estabilização da molécula: AA em grau de pureza farmacêutico; concentração na faixa de 5 a 20%, pH da formulação baixo (pH 2-4) e presença de coantioxidantes, como bioflavonoides e/ou vitamina E.^{7,26}

Recentemente, um estudo para avaliar a penetração do AA utilizou um método não invasivo por espectroscopia Raman na pele de 10 indivíduos saudáveis, após a aplicação tópica de um sérum contendo AA 15% puro, livre e estabilizado pelo pH baixo e presença de outros antioxidantes (vitamina E 1% e ácido ferúlico 0,5%). O resultado mostrou um aumento significativo na quantidade total de AA detectado nas camadas superiores da pele, 1 h e 6 h após a aplicação e, além disso, um aumento significativo de AA na derme após 6 h, comprovando a biodisponibilidade epidérmica e dérmica do AA no sérum testado.²⁷ A espectroscopia Raman foi também utilizada in vivo

para comparar uma emulsão contendo derivados lipofílicos das vitaminas A, C (ATIP) e E com uma emulsão contendo nanopartículas desses derivados. As nanopartículas contribuíram para o aumento da penetração do ATIP e do derivado de vitamina E em termos de velocidade e profundidade, mas não melhorou significativamente a penetração do derivado de vitamina A. Embora, em ambas as emulsões, os três derivados tenham penetrado rapidamente na camada córnea, as nanopartículas não contribuíram para uma penetração mais profunda e, após 6 h, os derivados lipofílicos haviam penetrado somente até as camadas superiores da epiderme.⁴⁷

Evidências clínicas da ação da vitamina C

As estratégias clínicas e a aplicabilidade da vitamina C na dermatologia são bem amplas, uma vez que a pele necessita de alta concentração de vitamina C para se manter saudável. O uso tópico (Figura 3) é recomendado principalmente para o tratamento do envelhecimento da pele, prevenção ao fotoenvelhecimento e redução de hiperpigmentações, com uniformização do tom da pele.^{1,9}

Danos oxidativos causados pelo exossoma

O AA tem se mostrado um potente antioxidante tópico na neutralização de radicais livres que tendem a se acumular na pele pela exposição a fatores exossomais, tais como radiação UV, poluição e tabagismo, induzindo ou agravando dermatoses.^{8,18} Essa atividade é particularmente importante na epiderme e corrobora o papel do AA como um componente hidrossolúvel do sistema de defesa antioxidante da pele, regulado por uma rede complexa de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, exógenos ou endógenos, que protegem os espaços intra e extracelulares dos radicais livres e, conseqüentemente, retardam o processo de envelhecimento cutâneo.^{6,18}

Sinais de envelhecimento da pele

Além de proteger contra os danos exossomais, o AA é essencial para a síntese de colágeno e regulação do equilíbrio colágeno/elastina na derme. Um estudo duplo-cego controlado em 10 indivíduos com fotodano clínico na face e AA 10% aplicado durante 12 semanas reduziu os escores de fotoenvelhecimento e melhorou as rugas faciais e a textura da pele do lado tratado com vitamina C em comparação ao lado do placebo.^{9,48} Correlacionadas com a melhora clínica, as biópsias evidenciaram aumento do colágeno na derme.^{16,48} Uma melhora significativa na histologia da pele e na aparência clínica, com uniformização do relevo cutâneo, foi observada em outro estudo duplo-cego, controlado por placebo, usando 5% de vitamina C tópica, livre e estabilizada em um creme, aplicado em 20 indivíduos durante um período de seis meses.^{16,32}

A eficácia do AA e derivados no rejuvenescimento da pele pode ser aumentada sinergicamente pela formulação combinada com outros ingredientes ativos,^{49,50} como aminoácidos, peptídeos, fatores de crescimento, ácido hialurônico, vitamina E

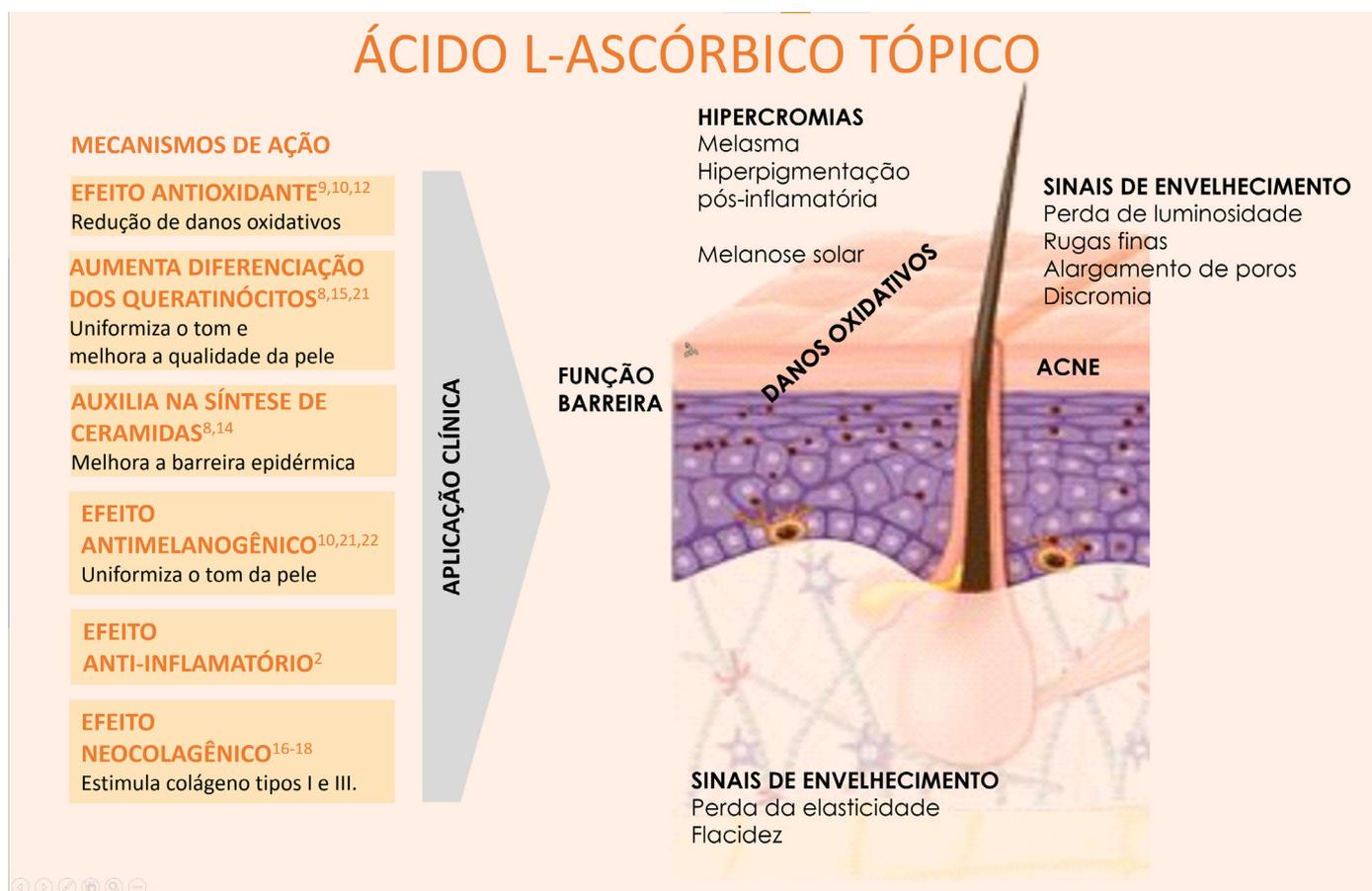


FIGURA 3: Ações e indicações da vitamina C tópica

e outros antioxidantes.^{28,33} A rotina terapêutica do paciente pode demandar a associação com outros ingredientes ativos, tais como ácido salicílico, niacinamida ou retinol.²⁸ Os aminoácidos, em particular glicina, prolina e lisina ou seus precursores, podem facilitar a produção de colágeno.³³ Reforçando a relevância da sinergia de ativos na eficácia anti-idade, um gel-creme contendo AA 5%, manose 5% e ácido hialurônico fragmentado demonstrou eficácia clínica na diminuição de rugas finas, flacidez, hidratação, luminosidade e uniformidade do tom da pele, corroborados por estudo *in vitro* em modelo de derme equivalente.⁵⁰

Neves e colaboradores avaliaram, *ex vivo*, um sérum contendo AA 15% associado a neo-hesperidina, extrato da casca de *Pinus pinaster* (Pycnogenol®), tocoferol e ácido hialurônico que, em comparação ao veículo, reduziu a expressão gênica de mRNA para mediadores inflamatórios associados ao envelhecimento da pele induzido por poluição atmosférica.⁴⁹ A mesma formulação testada durante 90 dias em estudo clínico e instrumental (n = 40) mostrou-se capaz de reduzir os sinais do envelhecimento cutâneo, melhorando a estrutura da junção dermoepidérmica e reduzindo a pigmentação da membrana basal, mostrando-se eficiente na proteção da pele contra a pigmentação/envelhecimento da pele induzidos pela poluição do ar.⁴⁹

Hipercromias

Além dos efeitos sobre os sinais do envelhecimento da pele, o AA também tem um papel no tratamento e prevenção de hiperpigmentações cutâneas. Os melanócitos são muito suscetíveis ao dano oxidativo, uma vez que a melanogênese é uma via pró-oxidativa. Dessa forma, o AA atua na melanogênese por meio do combate aos radicais livres e também pela inibição da tirosinase. Além disso, o AA favorece a diferenciação dos queratinócitos e melhora a coesão dermoepidérmica, contribuindo para a uniformização do tom da pele.^{8,22} O AA tópico pode auxiliar no tratamento do melasma e na rotina de manutenção da pele após procedimentos para melnose solar.^{24,26,28}

O AA 5% e hidroquinona 4% em emulsões água em óleo foram comparados em um estudo em hemifaces, duplo-cego, realizado em 16 indivíduos com melasma (fototipos IV e V), durante 16 semanas. Embora a hidroquinona tenha apresentado uma resposta clínica mais célere e muito superior (93,75% dos indivíduos apresentaram melhora boa a excelente), efeitos adversos ocorreram em 68,75% dos indivíduos, enquanto em apenas 6,25% foram observados no lado que utilizou AA, que apresentou resultados positivos (melhora boa a excelente) em 62,5% dos casos.²²

Procedimentos dermatológicos e tecnologias

A aplicação tópica de AA e derivados tem sido combinada com procedimentos como ultrassom, iontoforese, laser ablativo, microagulhamento e microdermoabrasão com objetivo de aumentar a penetração e os efeitos do AA.^{33,51} O uso de iontoforese após a aplicação tópica de AA aumenta a absorção percutânea do ativo em comparação com a simples aplicação tópica. Um estudo controlado investigou 24 indivíduos que aplicaram um sérum contendo AA 10% em toda face e, em apenas um lado, utilizaram um aparelho portátil de iontoforese em casa, duas vezes por semana, durante 8 semanas. Foram feitas avaliações a cada 2 semanas com imagens padronizadas e medidas corneométricas que mostraram melhora significativa na hidratação e fechamento dos poros, apesar do equipamento ter uma potência menor do que o aparelho para uso médico.⁵² Estudos anteriores demonstraram que a iontoforese após aplicação tópica de AA aumentou a produção de colágeno.³³

Os lasers fracionados têm sido utilizados por dermatologistas nos tratamentos para os sinais de envelhecimento da pele e, por vezes, são procedimentos que consomem substancialmente os antioxidantes cutâneos. A combinação do procedimento com AA tópico pode trazer benefícios na redução da inflamação e recuperação da pele.⁵¹ Um estudo demonstrou que a aplicação diária durante 7 dias após laser fracionado de um sérum contendo AA 15% estabilizado em pH ácido, associado com ácido ferúlico e vitamina E, reduziu edema e eritema mais rapidamente que o veículo (hemifacial; n = 15). No geral, o sérum foi bem tolerado imediatamente pós-laser fracionado, com o benefício do pH ácido auxiliar na inibição de infecções. Além disso, o sérum com AA impediu a redução do fator de crescimento fibroblástico básico (b-FGF), quando comparado ao veículo, e esse marcador é importante não só na proliferação de fibroblastos, mas também na síntese de macromoléculas da matriz extracelular (glicosaminoglicanas e ácido hialurônico) e inibição da MMP-1.⁵¹

Mais recentemente, um artigo propôs a aplicação tópica de um sérum com AA 15% estabilizado em pH ácido associado a vitamina E e ácido ferúlico como um adjuvante no tratamento com laser Q-Switched Nd:YAG, após um estudo comparativo e controlado em hemifaces, com 18 homens e mulheres com melasma ou melnose solar, com aplicação duas vezes por dia, durante 2 semanas após o procedimento, que apresentaram, do lado tratado, redução significativa do índice de melanina, mas não do eritema pós-procedimento.⁵³ Esse laser já tem um potencial clareador e ainda potencializa a penetração de ativos clareadores e antioxidantes tópicos para um efeito sinérgico.

Igualmente para tratamento do melasma, um estudo de caso avaliou o efeito de um sérum antioxidante tópico contendo AA 10% estabilizado com phloretin e ácido ferúlico aplicado diariamente e imediatamente após cada sessão quinzenal de laser Q-Switched, durante 120 dias, como uma proposta de adjuvante, diante do papel do estresse oxidativo nessa dermatose.⁵⁴ Essas práticas estão de acordo com o cuidado integrado da pele que combina tratamentos no consultório com o uso de produtos em

domicílio para obter benefícios clínicos complementares e reduzir os efeitos colaterais indesejados. Ainda que os estudos citados fundamentem a eficácia do uso de vitamina C tópica imediatamente após procedimento com quebra deliberada de barreira, o uso de cosméticos para delivery pós-procedimento vem sendo investigado pelas autoridades regulatórias.^{33,51}

Parâmetros que norteiam a prescrição

Uma gama de dermocosméticos com AA encontra-se disponível para os dermatologistas em embalagens, concentrações e texturas diversas, principalmente em sérum, gel-creme e creme.³ Se por um lado a oferta facilita a adequação do produto à rotina diária do paciente, por outro, exige do dermatologista um aprofundamento em conhecimentos de farmacotécnica para adequar, da melhor forma, a vitamina C à necessidade clínica de cada paciente. Além de considerar a concentração, a qualidade e a forma molecular do AA, é importante selecionar um veículo que apresente um sensorial adaptado para o tipo de pele e perfil do paciente, gerando adesão e continuidade no uso do AA.

A principal indicação de AA na rotina diária de cuidado facial, porém, parece estar relacionada ao estímulo da síntese de colágeno, que previne e reduz os sinais do envelhecimento cutâneo, suavizando rugas finas e promovendo uma percepção de melhora no viço, brilho e firmeza da pele.²⁸ Para tal, parece fundamental que uma forma ativa de AA alcance camadas mais profundas da pele, idealmente chegando até a derme. Apesar de o AA não absorver a radiação UV, sua capacidade indiscutível de neutralizar radicais livres tem justificado a utilização de AA tópico como antioxidante diário, antes da aplicação do filtro solar, para otimização da proteção contra danos exossomais e consequente diminuição da degradação de colágeno e elastina, prevenindo os sinais de envelhecimento cutâneo.⁹ A aplicação de AA tópico para manter o reservatório de antioxidantes da pele em níveis adequados é uma estratégia adjuvante ao uso diário do filtro solar, como mecanismos complementares⁷ e especialmente importantes, visto que a radiação UV e os níveis elevados de ozônio gerados por poluição esgotam as vitaminas C e E da superfície da pele.^{1,7} Além disso, estudos em laboratório demonstraram redução significativa de eritema induzido por UVB com aplicação tópica de AA 10%.²

Derivados de vitamina C foram adicionados a protetores solares para prevenir a peroxidação lipídica na pele oleosa e acneica, mas é preciso verificar esse efeito in vivo em cada fórmula proposta. Para o uso cotidiano, o AA mostrou-se comprovadamente um ativo seguro, mesmo com tempo de uso prolongado⁵, e para todos os tipos de pele, até mesmo as sensíveis ou sensibilizadas.^{8,54} No entanto, algumas embalagens de produtos contendo AA podem apresentar avisos de possibilidade de desconforto cutâneo devido à alta concentração e sugerir um espaçamento maior entre as aplicações.⁵ No caso de peles reativas, recomenda-se evitar as formulações com pH muito baixo, devido à possibilidade de irritação pela acidez. Para esses pacientes, existem produtos específicos que associam ingredientes calmantes, tais como

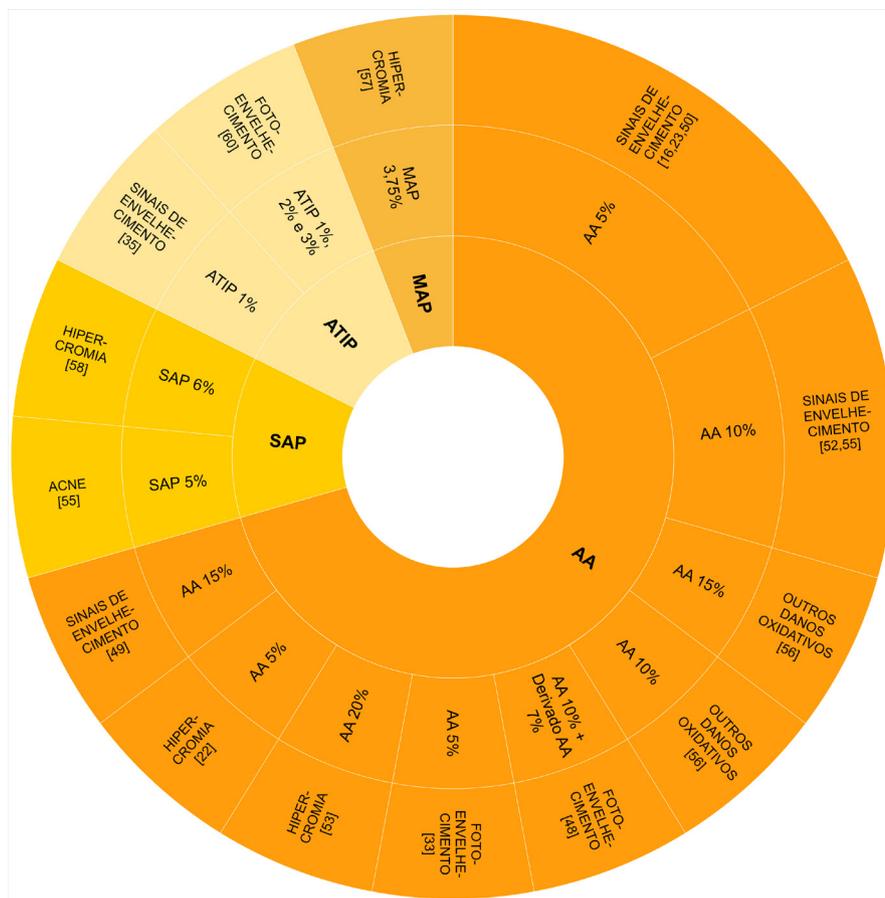


FIGURE 4: Evidências clínicas dos mecanismos de ação da vitamina C tópica

AA: ácido L-ascórbico; ATIP: tetraisopalmitato de ascorbila; MAP: ascorbil fosfato de magnésio; SAP: L-ascorbil-2-fosfato de sódio.

o éster cetílico acetil dipeptídeo-1 (Neurosensine®), com 5% a 10% de AA puro e livre, além da tecnologia de estabilização em pH entre 4,0 e 6,0 para reduzir a possibilidade de sensibilização; ambas são medidas adequadas para peles sensíveis. Formulações com derivados de AA estáveis em pH entre 5 e 7 ou vitamina C nanoencapsulada prometem menor irritação e também parecem ser adequadas. Frequentemente, os dermocosméticos com AA são indicados de uma a duas vezes ao dia, e a escolha do produto mais adequado é influenciada por diversos fatores, tais como antecedentes pessoais de pele sensível, grau de oleosidade, idade, necessidades individuais de cada paciente e a própria relação da concentração de vitamina C com a permeação na pele.^{9,27,28,40}

Os testes clínicos dos produtos tópicos contendo AA são cada vez mais importantes, uma vez que veículos distintos e combinações com outros ativos podem oferecer resultados diferentes. Derivados de AA também podem apresentar resultados diferentes da forma livre, mesmo em veículos iguais. As interações que acontecem entre os ingredientes podem ser imprevisíveis e, por isso, os estudos e avaliações clínicas dermatológicas devem ser realizados em cada fórmula para que o médico tenha segurança clínica na indicação. Com relação à eficácia, os estudos *in vitro*, que apontam os possíveis mecanismos de ação, não

são suficientes para garantir a mesma eficácia *in vivo*. Sabe-se que a comprovação de eficácia de um produto deve ser baseada em estudos clínicos. O Quadro 2 evidencia que, no momento, somente o AA livre tem eficácia clínica comprovada nas diversas indicações e, por isso, é considerada uma molécula padrão-ouro na dermatologia. Além disso, foi demonstrado cientificamente que o AA livre e estabilizado em sua forma ativa fornece a melhor entrega, tanto na epiderme quanto na derme, para prevenção e tratamento dos sinais de envelhecimento cutâneo e das hiperpigmentações da pele.^{7,20,30}

Ainda são poucos os estudos comparativos entre AA e seus derivados, bem como estudos clínicos padronizados com as diferentes formas e tecnologias desenvolvidas para proporcionar uma maior eficácia tópica da vitamina C. Nesse cenário, novos estudos são desejáveis de modo a suprir essa lacuna que impacta na escolha entre os produtos disponíveis. As informações a seguir são disponibilizadas como resultado da discussão dos autores na construção dessa revisão: concentrações cada vez mais elevadas de AA não significam produtos mais eficazes,⁷ além da concentração, a eficácia do AA dependerá da forma química, veículo e até do acondicionamento na embalagem; a vitamina C pura, embora seja facilmente oxidável, pode ser estabilizada em pH

ácido e pela associação de ativos coantioxidantes, bem como por tecnologias específicas (polióis, por exemplo); nem toda forma derivada da vitamina C é capaz de liberar ácido ascórbico na pele, e muitas só permeiam as camadas superficiais epidérmicas; embora existam produtos que comuniquem que nanove-tores contendo derivados de vitamina C são capazes de liberar equivalentes de AA, não existem estudos clínicos publicados que validem essa informação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Já são inúmeras as formas de vitamina C disponíveis para uso tópico na dermatologia e indicadas na prevenção e tratamento dos sinais do fotoenvelhecimento, seja em monoterapia,

seja em associação a outros ativos tópicos e procedimentos realizados em consultório. Na prática clínica, é preciso se embasar nas evidências publicadas e incentivar a pesquisa e a transparência das informações técnicas, eficácia e segurança. Para cada formulação, é preciso avaliar a estabilidade da vitamina C, a sua penetração e biodisponibilidade na pele, os dados comprovados de eficácia clínica, bem como a adaptação do paciente ao produto para que a eficácia seja alcançada. Atualmente, o AA ainda se mostra como padrão-ouro na prática clínica (Figura 4), por ser a molécula que tem maior nível de evidências^{16,22,23,32,48-50,52,53} de seus mecanismos de ação e atividades clínicas comprovadas quando comparado a outros derivados^{34,55-60} e moléculas disponíveis por nanotecnologia. ●

REFERÊNCIAS:

- Burke KE. Mechanisms of aging and development—a new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. *Mech Ageing Dev.* 2018;172:123-30.
- Farris PK. Cosmetical vitamins: vitamin c. In: Draelos ZD, Dover JS, Alam M [editors]. *Cosmeceuticals e-book: procedures in cosmetic dermatology series.* 1st ed. Elsevier Health Sciences; 2014:37-42.
- Fact.MR. Skincare serums market analysis - global market insights 2022 to 2032.
- Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol.* 2009;27(5):469-74.
- Vasques LI, Vendruscolo CW, Leonardi GR. Topical application of ascorbic acid and its derivatives: a review considering clinical trials. *Curr Med Chem.* 2023;30(29):3272-286.
- Burke KE. Prevention and treatment of aging skin with topical antioxidants. In: *Skin Aging Handbook.* Elsevier; 2009:149-76.
- Pinnell SR, Yang H, Omar M, Monteiro-Riviere N, DeBuys HV, Walker LC, et al. Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg.* 2001;27(2):137-42.
- Wang K, Jiang H, Li W, Qiang M, Dong T, Li H. Role of vitamin C in skin diseases. *Front Physiol.* 2018;9.
- Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical vitamin C and the skin: mechanisms of action and clinical applications. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(7):14-7.
- Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients.* 2017;9(8).
- Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(1):1-22.
- Campos PMBGM, Gonçalves GMS, Gaspar LR. In vitro antioxidant activity and in vivo efficacy of topical formulations containing vitamin C and its derivatives studied by non-invasive methods. *Skin Res Technol.* 2008;14(3):376-380.
- Kim KP, Shin KO, Park K, Yun HJ, Mann S, Lee YM, Cho Y. Vitamin c stimulates epidermal ceramide production by regulating its metabolic enzymes. *Biomol Ther (Seoul).* 2015;23(6):525-30.
- Ponec M, Weerheim A, Kempenaar J, Mulder A, Gooris GS, Bouwstra J, et al. The formation of competent barrier lipids in reconstructed human epidermis requires the presence of vitamin c. *J Invest Dermatol.* 1997;109(3):348-55.
- Savini I, Catani MV, Rossi A, Duranti G, Melino G, Avigliano L. Characterization of keratinocyte differentiation induced by ascorbic acid: protein kinase c involvement and vitamin c homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):372-79.
- Nusgens BV, Humbert P, Rougier A, Colige AC, Haftek M, Lambert CA, et al. Topically applied vitamin c enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol.* 2001;116(6):853-9.
- Gęgotek A, Bielawska K, Biernacki M, Zaręba I, Surzyński A, Skrzydlewska E. Comparison of protective effect of ascorbic acid on redox and endocannabinoid systems interactions in in vitro cultured human skin fibroblasts exposed to UV radiation and hydrogen peroxide. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(4):285-303.
- Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2017;92(3):356-62.

19. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: keyplayers in skin aging? *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):259-70.
20. Lin FH, Lin JY, Gupta RD, Tournas JA, Burch JA, Selim MA, et al. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins c and e and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol.* 2005;125:826-32.
21. Chen SJ, Hseu YC, Gowrisankar YV, et al. The anti-melanogenic effects of 3-O-ethyl ascorbic acid via Nrf2-mediated α -MSH inhibition in UVA-irradiated keratinocytes and autophagy induction in melanocytes. *Free Radic Biol Med.* 2021;173:151-69.
22. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castaneda-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol.* 2004;43(8):604-7.
23. Vergilio MM, Aiello LM, Furlan AS, Caritá AC, Azevedo JR, Boliznger MA, et al. In vivo evaluation of topical ascorbic acid application on skin aging by 50 MHz ultrasound. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(10):4921-6.
24. Caritá AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin c: one compound, several uses. advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine.* 2020;24:102117.
25. Pizzo JS, Cruz VHM, Rodrigues CA, Manin LP, Visentainer L, Santos OO, et al. Rapid determination of L-ascorbic acid content in vitamin c serums by ultra-high-performance liquid chromatography– tandem mass spectrometry. *Int J Cosmet Sci.* 2022;44(1):131-41.
26. Stamford NPJ. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosmet Dermatol.* 2012;11(4):310-7.
27. Silva GC, Pinto L, Neto M, et al. Evaluation of vitamin C permeability in the human skin using raman spectroscopy after topical application of a serum containing 15% L-ascorbic acid, 1% vitamin E and 0.5% ferulic acid. In: Poster P0447 EADV. 2020.
28. Enescu CD, Bedford LM, Potts G, Fahs F. A review of topical vitamin C derivatives and their efficacy. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(6):2349-59.
29. Casarini TPA, Frank LA, Pohlmann AR, Guterres SS. Dermatological applications of the flavonoid phloretin. *Eur J Pharmacol.* 2020;889.
30. Oresajo C, Stephens T, Hino PD, Law RM, Yatskayer, Foltis P, et al. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin c, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7(4):290-7.
31. Brieva P, Lynch SM, Su M, Sverdllove MJ, Murtaugh-Frey AN, Galdi A. Serums for reducing lipid peroxidation. US.Patent Number 11446233. 2022.
32. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapiere C, Nusgens B, Richard A, et al. Topical ascorbic acid on photoaged skin. clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Exp Dermatol.* 2003;12(3):237-44.
33. Boo YC. Ascorbic acid (vitamin c) as a cosmeceutical to increase dermal collagen for skin antiaging purposes: emerging combination therapies. *Antioxidants.* 2022;11(9):1663.
34. Campos PMBGM, Gianeti MD, Camargo FB, Gaspar LR. Application of tetra- isopalmitoyl ascorbic acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;82(3):580-6.
35. Bretas B, Mota A, Gianeti M, Seixas V, Lima M, Schwarzer R, et al. Reflectance confocal microscopy and image analysis to evaluate the efficacy of a topical facial serum with 20% vitamin c in improving signs of aging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):AB243.
36. Huang WY, Lee PC, Huang LK, Lu LP, Liao WC. Stability studies of ascorbic acid 2-glucoside in cosmetic lotion using surface response methodology. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23(6):1583-7.
37. Jacques C, Genies C, Bacqueville D, Tourette A, Borotra N, Chaves F, et al. Ascorbic acid 2-glucoside: an ascorbic acid pro-drug with longer-term antioxidant efficacy in skin. *Int J Cosmet Sci.* 2021;43(6):691-702.
38. Maeda J, Allum AJ, Mussallem JT, Froning CE, Haskins AH, Buckner MA, et al. Ascorbic acid 2-glucoside pretreatment protects cells from ionizing radiation, UVC, and short wavelength of UVB. *Genes (Basel).* 2020;11(3):238.
39. Iliopoulos F, Sil BC, Moore DJ, Lucas RA, Lane ME. 3-O-ethyl-l-ascorbic acid: characterisation and investigation of single solvent systems for delivery to the skin. *Int J Pharm X.* 2019;1.
40. Maione-Silva L, Castro EG, Nascimento TL, Cintra ER, Moreira LC, Cintra BAS, et al. Ascorbic acid encapsulated into negatively charged liposomes exhibits increased skin permeation, retention and enhances collagen synthesis by fibroblasts. *Sci Rep.* 2019;9(1).
41. Gupta V, Mohapatra S, Mishra H, Farooq U, Kumar K, Ansari MJ, et al. Nanotechnology in cosmetics and cosmeceuticals—a review of latest advancements. *Gels.* 2022;8(3):173.
42. Choi S, Han J, Kim JH, Kim AR, Kim SH, Lee W, et al. Advances in dermatology using DNA aptamer “Aptamin C” innovation: oxidative stress prevention and effect maximization of vitamin c through antioxidation. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(4):970-6.
43. Elhabak M, Ibrahim S, Abouelatta SM. Topical delivery of l-ascorbic acid spanlastics for stability enhancement and treatment of UVB induced damaged skin. *Drug Deliv.* 2021;28(1):445-53.
44. Kandil SM, Soliman II, Diab HM, Bedair NI, Mahrous MH, Abdou EM. Magnesium ascorbyl phosphate vesicular carriers for topical delivery: preparation, in-vitro and ex-vivo evaluation, factorial optimization and clinical assessment in melasma patients. *Drug Deliv.* 2022;29(1):534-47.
45. Meves A, Stock SN, Beyerle A, Pittelkow MR, Peus D. Vitamin c derivative ascorbyl palmitate promotes ultraviolet-b-induced lipid peroxidation and cytotoxicity in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2002;119(5):1103-8.
46. Miao F, Su MY, Jiang S, Luo LF, Shi Y, Lei TC. Intramelanocytic acidification plays a role in the antimelanogenic and antioxidative properties of vitamin c and its derivatives. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019.
47. Mogilevych B, Isensee D, Rangel JL, Dal Pizzol C, Martinello VCA, Dieamant GC, et al. Study of the vitamins a, e and c esters penetration into the skin by confocal raman spectroscopy in vivo. *Biophot S Am.* 2015:95312A.
48. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin c and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg.* 2002;28:231-36.
49. Neves JR, Grether-Beck S, Krutmann J, Correia P, Gonçalves Júnior JE, Sant’Anna B, et al. Efficacy of a topical serum containing L-ascorbic acid, neohesperidin, pycnogenol, tocopherol, and hyaluronic acid in relation to skin aging signs. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(10):4462-9.
50. Lesqueves MHS, Caixeta CM, Ribeiro NM. In vivo and in vitro evaluation of the cutaneous anti-aging efficacy of a product containing vitamin C, fragmented hyaluronic acid, and mannose. *Surg Cosmet Dermatol.* 2015;7(1):37-44.
51. Waibel JS, Mi QS, Ozog D, Qu L, Zhou L, Rudnick A, et al. Laser-assisted delivery of vitamin c, vitamin e, and ferulic acid formula serum decreases fractional laser postoperative recovery by increased beta fibroblast growth factor expression. *Lasers Surg Med.* 2016;48(3):238-44.
52. Yan C, Ng JNC, Wanitphakdeedecha R. Efficacy of handheld iontophoresis device in enhancing transdermal vitamin c delivery: a split-face clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(2):698-706.
53. Kim J, Kim J, Lee YI, Almurayshid A, Jung JY, Lee JH. Effect of a topical antioxidant serum containing vitamin c, vitamin e, and ferulic acid after

- Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser for treatment of environment-induced skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(10):2576-82.
54. Campos V. 28379 Case report of effect of a topical antioxidant serum containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin after Q-switched laser for treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):AB186.
 55. Escobar S, Valois A, Nielsen M, Closs B, Kerob D. Effectiveness of a formulation containing peptides and vitamin c in treating signs of facial ageing: three clinical studies. *Int J Cosmet Sci.* 2021;43(2):131-5.
 56. Klock J, Ikeno H, Ohmori K, Nishikawa T, Vollhardt J, Schehlmann V. Sodium ascorbyl phosphate shows in vitro and in vivo efficacy in the prevention and treatment of acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci.* 2005;27(3):171-6.
 58. Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Park KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin c iontophoresis in melasma. *Dermatology.* 2003;206(4):316-20.
 59. Ishikawa Y, Niwano T, Hirano S, Numano K, Takasima K, Imokawa G. Whitening effect of l-ascorbate-2-phosphate trisodium salt on solar lentigos. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(3):183-91.
 61. Yokota M, Yahagi S. Evaluation of the anti-wrinkle effect of a lipophilic pro-vitamin c derivative, tetra-isopalmitoyl ascorbic acid. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(8):3503-14.
 62. Valacchi G, Pecorelli A, Belmonte G, Pambianchi E, Cervellati F, Lynch S, et al. Protective effects of topical vitamin c compound mixtures against ozone-induced damage in human skin. *J Invest Dermatol.* 2017;137(6):1373-5.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Flavia Alvim Sant'anna Addor  ORCID 0000-0003-1851-7342

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Ana Cláudia Cavalcante Esposito  ORCID 0000-0001-9283-2354

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Emerson de Andrade Lima  ORCID 0000-0002-6132-5031

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Lucas Portilho  ORCID 0000-0001-9399-1664

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Eliana Mika Yamaguchi  ORCID 0009-0002-0241-3928

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Sylvia Ypiranga  ORCID 0009-0002-8440-0214

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.