

ARTIGO DE REVISÃO**O FUNDAMENTAL PAPEL DO ESTRATO CÓRNEO: UM NOVO OLHAR DENTRO DA SAÚDE ESTÉTICA**

(THE MAIN ROLE OF STRATUM CORNEUM: A NEW LOOK WHITING THE AESTHETIC HEALTH)

AUTORES: **THAISA SOARES DA SILVA¹**, **SABRINA DE ALMEIDA MARQUES²**, **APARECIDA ÉRICA BIGHETTI^{2A}**¹Pós graduanda MBA Cosmetologia Estética e Ciências da Pele pelo Instituto de Cosmetologia – São Paulo – Brasil.²Docente do Instituto de Cosmetologia – São Paulo – Brasil.**RESUMO**

A pele tem a principal função de proteger o organismo humano através da função barreira, através de lipídeos organizados em lâminas que preenchem as lacunas intercelulares. O corneócito participa efetivamente da formação do fator natural de hidratação, que impedem a desidratação tecidual. Este artigo possui o intuito de ressaltar a importância da barreira cutânea, focando em estruturas primordiais e na preservação do corneócito, antes visto como produto final da degradação de queratinócitos e sem atividade metabólica. Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, realizada a partir de 4 livros nacionais publicados entre 2016 a 2019 e 21 artigos científicos em idiomas como: inglês, francês, espanhol e português, datados entre 2008 e 2019, coletados em bases de dados como *PUMED*, *LILACS*, *BIRENE*, *SCIELO* e *MEDLINE*. Desde a vida gestacional o feto desenvolve um material lipídico protetor denominado vernix caseosa, com importantíssimo papel na formação da barreira epidérmica e peptídeos antimicrobianos, o cuidado com a higiene da pele do neonato deverá ser cauteloso, evitando a destruição da barreira cutânea que é vital para o bebê. Atualmente, sabe-se que o estrato córneo não é um aglomerado de células mortas, e que a função barreira é somente uma de suas principais execuções entre as 16 contabilizadas até o momento, inclusive a formação de lipídeos essenciais, como ceramidas, ácidos graxos e colesterol, além do fator natural de hidratação, realizado através da clivagem da filagrina, que irá apresentar subprodutos, assim como a histidina, atuante como proteção contra raios ultravioletas. Dados demonstram que 12% a 15 % da população em geral apresenta mutação no gene da filagrina, o que leva ao surgimento de doenças cutâneas como dermatite atópica, devido a deficiência da barreira cutânea. O estrato córneo deve ser tratado e preservado, do nascimento a senescência, protegendo o organismo, mantendo a homeostasia e saúde da pele.

Palavras-chaves: barreira cutânea - corneócito - queratinócito - fator natural de hidratação - filagrina.

^AAutor correspondenteAparecida Érica Bighetti – E-mail: ribas.ERICA@uol.com.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7221-5287>

DOI: <https://doi.org/10.48051/rcec.v1i11.18> Artigo recebido em 02 de outubro de 2020; aceito em 05 de outubro 2020; publicado em outubro de 2020 na Revista Científica de Estética e Cosmetologia, disponível online em <http://rcec.healthsciences.com.br/>. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

ABSTRACT

The skin has the main function to protect the human organism through the barrier function, through organized lipids in sheets that fill the intercellular gaps. The corneocytes participate effectively in the formation of the natural hydration factor, which prevents tissue dehydration. This article aims to emphasize the importance of skin barrier, focusing on primordial structures and the prevention of the corneocytes, seen previously as the keratinocytes without metabolic activity. This is an integrative bibliographic review, carried out from 4 national books published between 2016 and 2019 and 21 scientific articles in languages such as: English, French, Spanish and Portuguese, dated between 2008 and 2019, collected in databases such as *PUMED*, *LILACS*, *BIRENE*, *SCIELO* and *MEDLINE*. Since gestational life, the fetus develops a protective lipid material called caseous vernix, with an important role in the formation of the epidermal barrier and antimicrobial peptides, the care with the newborn's skin hygiene must be cautious, avoiding the destruction of the skin barrier that is vital for the newborn. Nowadays, it is known that the stratum corneum it's not a crowd of dead cells, and that the barrier function is only one of its main executions amongst the 16 counted so far, including the formation of essential lipids, such as ceramides, fatty acid and cholesterol, in addition to the natural hydration factor, carried out through the cleavage of philipine, which will present sub-products as well as histidine, acting as protection against ultraviolet rays. Data show that 12% to 15% of the general population has a mutation in the philipine gene, which leads to the appearance of skin diseases such as atopic dermatitis, due to deficiency of the skin barrier. The S stratum corneum must be treated and preserved, from birth to senescence, protecting the organism, keeping the skin homeostasis and health.

Keywords: skin – barrier – corneocyte – keratinocyte - natural hydration factor - filaggrin.

INTRODUÇÃO

A barreira cutânea tem o primordial papel de proteger o organismo humano, evitando a perda de água transepidermal (TEWL sigla inglesa) e nutrientes importantíssimos, nas diferentes fases da vida do queratinócito, os mesmos criam subunidades, com um intuito em comum de preservar a barreira da pele através dos lipídeos que são os encarregados por exercer tal função, completando as lacunas intercelulares através da organização em lâminas [1,2]. Cada célula de um organismo é especialmente elaborada para realizar uma ou diversas funções definidas. Independente do tipo liberam produtos finais de suas reações químicas[3]. O Corneócito, célula maturada do queratinócito, presente na epiderme humana, demonstra papel importante na apresentação do fator natural de hidratação, também conhecido pela sigla em língua inglesa NMF, conjunto de diversos pequenos compostos higroscópicos presentes no corneócito[4].

Constitui o NMF moléculas de baixo peso molecular,

hidrofílicas, ligando-se a este conteúdo tem a capacidade de impedir a evaporação de **água** da pele, mantendo a hidratação do tecido, um ponto chave para o bom funcionamento da pele já que a porcentagem de conteúdo hídrico induz parâmetros, enzimas e sinalização celular, além disso está intimamente ligado à propriedades biomecânicas da pele envolvidas no efeito barreira [5]. Sem a pele, seria impossível a vida na terra, já que realiza proteção contra a perda de fluidos corporais, através de uma barreira formada pelo queratinócito presente na epiderme, onde também encontramos células de defesa importantes, como as células de Langerhans. Os queratinócitos desempenham papel fundamental na formação do NMF como já citado, turnover e manutenção celular [6].

Este artigo tem o intuito de avaliar e ressaltar a importância da barreira cutânea humana ao longo da vida do indivíduo, focando em estruturas primordiais, bem como na preservação e restauração do estrato córneo, antes tido como camada de células mortas e sem atividade metabólica, ou o produto final inviável da degradação dos

queratinócitos que precede imediatamente a descamação normal.

MÉTODOS

Esta revisão foi elaborada à partir de buscas em artigos das bases de dados, como: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Portal Regional da BVS (BIRENE), National Center for Biotechnology Information (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (MEDLINE), bem como livros de finalidade científica e de interesse à área de ciências da saúde. Como critério de inclusão, foi adotado o idioma inglês, português, espanhol e francês, priorizando literaturas mais recentes, bem como artigos datados a partir de 2008, sendo excluído todo e qualquer material fora dos idiomas citados e que datam mais que 12 anos de sua publicação. A etapa de levantamento dos artigos ocorreu no período de novembro de 2019 a julho de 2020, onde foram encontrados 43 artigos, e incluídos nesta revisão 21 artigos científicos e 4 livros científicos nacionais com publicação entre 2016 e 2019.

DESENVOLVIMENTO

Durante a vida gestacional o feto desenvolve uma película protetora denominada vernix caseoso, a análise qualitativa e quantitativa de ceramidas presente na pele fetal e no material lipídico detectado ao nascer, validam a tese de que o vernix caseoso tem um papel central nas respostas adaptativas, incluindo a formação da barreira epidérmica, bem como peptídeos antimicrobianos como defensinas: HPNI3 (neutrófilo de defensina alfa), catelicidinas, lisozimas e ubiquitina [7], defensinas são peptídeos antimicrobianos, produzidos por neutrófilos e células epiteliais, realizam importante defesa imune inata, protegendo o indivíduo de patógenos infecciosos [8], as catelicidinas assim como o grupo de defensinas, representam peptídeos antimicrobianos importantes, com propriedades antibacterianas, antifúngicas, antivirais, estimuladoras e moduladoras da imunidade [9], lisozimas também conhecidas por muramidase são enzimas que interferem no desenvolvimento de bactérias gram positivas através da ação citotóxica e antimicrobiana, são produzidas por leucócitos polimorfonucleares, estão presentes em mucosas e área ocular, evitando patologias [10]. A ubiquitina composta por 76 aminoácidos desempenha um papel essencial na modulação das funções proteicas, quando a mesma se encontra em desequilíbrio, leva ao desenvolvimento de diversas patologias cutâneas [11]. O

tecido cutâneo do neonato (recém-nascido: até 28 dias de idade), caracteriza-se por ser sensível, fino e frágil, devido a puerilidade da barreira epidérmica, demonstrando o risco de proliferação microbiana, traumas, aumento de absorção de drogas e perda de água transepidermal. Estudos atuais mostram que a barreira cutânea se desenvolve até os 12 meses após o nascimento, contrariando ideias antigas, que acreditavam ter a proteção desenvolvida até 34ª semana gestacional, também é possível notar a baixa produção pelas glândulas sebáceas, fator importante para ressaltar o cuidado na higiene e produtos tópicos nessa fase, evitando a destruição da barreira cutânea existente, que é vital para o bebê [12].

Do nascimento à maturidade, o estrato córneo (SC) é o intermediário entre o corpo e o meio externo, tendo a função de construir uma camada impermeável através de corneócitos justapostos, imersos em uma matriz lipídica, resguardando à entrada de ameaças e perda de material endógeno, para manutenção é importante ressaltar o grande uso de emolientes, que formam filme impermeável contra substâncias nocivas [13]. Hoje, sabe-se com clareza que o SC desempenha papéis importantíssimos, sendo a função barreira somente um deles, a camada córnea é muito complexa e ativa, sua formação envolve muitas funções enzimáticas e metabólicas com extrema organização, atualmente contabilizam-se 16 execuções: permeabilidade; antimicrobiana; antioxidante; coesão (integridade) – descamação (derramamento); mecânico; químico, exclusão de antígenos; psicossensorial; hidratação; proteção contra radiação eletromagnética; ativação de citocinas; detecção de condições meteorológicas, especialmente umidade; regulador da imunidade inata e adaptativa; armazenamento de mediadores químicos, medicamentos tópicos e cosméticos; proteção contra neoplasias e fotoenvelhecimento; um órgão de comunicação social; geração de fatores hidratantes naturais (uma mistura de substâncias de baixo peso molecular que são higroscópicas, como: ureia, aminoácidos, glicerol) [14]. (Sendo a principal célula do SC, o corneócito é composto por microfibrilas de queratina, protegido e unido por corneodesmosomos, formados através da mistura de três proteínas especializadas: desmogleina 1, desmocolina 2 e corneodesmosina, em conjunto, realizam a ancoragem dos corneócitos, até que sejam degradadas por enzimas proteolíticas, causando a descamação fisiológica, os principais lipídeos do SC são produzidos nele mesmo, a partir de lipídeos precursores específicos e atividade conversora enzimática, resultando no lipídeo final, que formará a camada lamelar [15]. A tabela a seguir (tabela 1) contempla a formação de lipídeos lamelares do estrato córneo.

Tabela 1: formação de lipídeos finais da camada lamelar do SC [15]

Lipídeo precursor	Enzima	Lipídeo final
Gluosilceramida	B-glicosilcerebrosidase	Ceramidas
Fosfolipídeos	Fosfolipase	Ácidos graxos
Sulfato de Colesterol	Esteróide sulfatase	Colesterol

Além das proteínas de adesão nos desmossomos, citadas anteriormente, se faz presente a enzima transglutaminase que é cálcio-dependente, realiza a reticulação das proteínas do envelope celular cornificado, desenvolvendo ligações gama glutamyl-lisina altamente insolúveis. No SC, os corneócitos estão altamente aderidos uns aos outros, através do envelope cornificado extracelular reticulado, restos desmossomais e o complexo intracelular filamento-matriz, o que gera prevenção a entrada de agentes patógenos e perda de TEWL [16]. A umectância e retenção hídrica no SC são dependentes e aumentadas através da produção adequada de filagrina, uma proteína intracelular, que desenvolve papéis importantes na hidratação do estrato córneo, em sua fase inicial possui o nome de profilagrina, que surge através dos grânulos de querato-hialina, na camada granulosa da epiderme, através de conversão enzimática, dá origem a filagrina que subsequentemente migra em direção à periferia do corneócito, unindo-se aos filamentos de queratina, após esse processo, enzimas específicas realizam a etapa principal de geração do fator natural de hidratação (NMF), degradando a filagrina, conseqüentemente gerando subprodutos como: aminoácidos livres, ácido pirrolidona carboxílico (PCA) e ácido urocânico, açúcares simples e eletrólitos, por fim, à partir destes, temos o fator natural de hidratação [17]. Após a clivagem da filagrina, vários aminoácidos produzidos além de comporem o NMF, realizam a redução do pH da superfície cutânea, a histidina, também liberada nesse processo, atua como fotoprotetor ultravioleta, além disso, há uma porção de ligação de cálcio S-100 na estrutura molecular da profilagrina, o que sugere um papel adicional importante na sinalização de cálcio [18].

Estudo recente publicado pela revista chilena de pediatria denominado: Relação entre dermatite atópica e alergia alimentar, aponta que a deficiência na barreira epitelial pode ser atribuída principalmente a mutações

na da filagrina, que tem sido descrita como um agravante ou possível causa para sensibilização da pele, devido ao aumento da permeabilidade cutânea, perda de conteúdo hídrico, diminuição de ácido linoléico e ceramidas, já que a filagrina colabora para a organização de filamentos de queratina. Dados demonstram que 12 a 15% da população geral apresentam mutação no gene da filagrina, o FLG15 presente no cromossomo 1q21, o que agrava e/ou desencadeia patologias cutâneas como a dermatite atópica. 40% dos portadores de mutações desse gene nunca desenvolvem a doença, deixando claro que a mutação da filagrina é fundamental, mas não suficiente para causar dermatite atópica, tendo outros fatores envolvidos [19,20]. Como já citado anteriormente, as ceramidas presentes endogenamente são derivadas da clivagem da filagrina e compõe o NMF, atuam retendo água no estrato córneo e, portanto, ajudam na manutenção da hidratação da pele, mediante a observação da deficiência da filagrina, é possível observar uma crescente contínua de cosméticos contendo este componente de vanguarda em sua formulação, realizando a umectação do tecido, diminuindo a TEWL [21], esta, também pode ser diminuída através de componentes que auxiliem a aquaporina 3 (AQP3), proteína transmembranar presente em destaque no epitélio humano, a realizar o transporte de água, glicerol e uréia, estudos em pele de rato com mutação no gene AQP3 apresentam elasticidade prejudicada, dificultando o fechamento de lesões. Atualmente sabe-se que uma formulação cosmética com intuito hidratante deve conter agentes que trabalhem nas diversas etapas do processo de reposição e manutenção hídrica, como umectantes, com o papel de reter a água no SC, oclusivos, evitando a TWL por formarem filme protetor na superfície, repositores proteicos, reparando e induzindo a produção de proteínas cutâneas e emolientes, substâncias **são capazes de “preencher” as lacunas no SC em disfunção** [22]. O SC é formado por corneócitos envoltos em uma matriz lipídica extracelular densa e estruturada, como já citado, esta matriz, por sua vez, é formada prioritariamente por uma razão equimolar de ceramidas, que consiste em uma base esfingóide (classe de lipídios de membranas celulares que inclui o fosfolípido esfingomielina) ligada a uma cadeia de ácido graxo saturado e colesterol. A matriz extracelular é considerada a única alternativa para permeação através do SC, já que em peles com a função barreira preservada e saudável temos uma organização lipídica adequada, dado considerado fundamental para o bom funcionamento da função protetora da pele, sustentando o fato de que muitas doenças cutâneas derivam da disfunção do SC, através da composição e desorganização lipídica [23]. Através de

um estudo em dinâmica molecular dirigido, realizado por BADHE, GUPTA e RAI em 2019, notou-se mudanças estruturais na permeação de água através da interferência de ceramidas, verificou-se que a permeação da água é influenciada pela polaridade do grupo principal, pelo empacotamento da cadeia de ceramidas e capacidade da água se ligar ao hidrogênio com as ceramidas, desta forma, o estudo valida a importância do componente citado para a função barreira [24], além disso, observou-se através de cultura em pele humana, um grande número de ceramidas e suas espécies variadas, produzidas a partir de ácidos linoleicos na própria epiderme e derme, que desempenham papel fundamental e importante na sinalização de funções celulares que variam da diferenciação a apoptose [25].

CONCLUSÃO

No que se refere SC, ficou claro que os corneócitos são células anucleadas, porém, com atividade metabólica importante e existente, que em conjunto constituem não só lipídeos essenciais como o NMF e a partir destes a barreira cutânea. Procedimentos estéticos agressivos a estas células e consequentemente que danificam a barreira cutânea devem ser administrados de maneira adequada, posteriormente ao procedimento deve-se haver a reposição da barreira cutânea, através de agentes repositores de proteínas, emolientes, umectantes e oclusivos. O SC deve ser tratado e preservado, do nascimento a senescência, protegendo o organismo de radiação ultravioleta, doenças cutâneas, evitando perda de água e nutrientes, além de manter a homeostasia e saúde da pele através de seus compostos como a filagrina e seus subprodutos, ceramidas, ácidos graxos e colesterol.

REFERÊNCIAS

- Harris, MI. Pele, do nascimento à maturidade. São Paulo: Editora Senac, 2016.
- Abdayem R, Haftek M. Barrière épidermique [The epidermal barrier]. *Ann Dermatol Venerol*. 2018;145(4):293-301. doi:10.1016/j.annder.2017.12.001. Acessado em 02/03/2020
- Guyton, AC. Tratado de Fisiologia Médica. 11.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- Ribas, EAB. Cosmetologia aplicada à estética, São Paulo: Editora Farmacêutica, 2019.
- Souza, VM. Ativos dermatológicos: Dermocosméticos e nutricosméticos. Vol. 9. São Paulo: Editor D.A Júnior, 2019.
- Menon G. Skin Basics; Estrutura e função. Em: Pappas A. (eds) Lipids and Skin Health. Springer, Cham. 2015. https://doi.org/10.1007/978-3-319-09943-9_2. Acessado em 02/03/2020.
- Abreu, CLH, Brasileiro, M. Vernix Caseoso: Sugeira ou proteção. Goiás, 2008. <http://paulomargotto.com.br/documentos/72862018.d>. Acessado em 20/11/2019.
- Zhao L, Lu W. Defensins in innate immunity. *Curr Opin Hematol*. 2014 (Artigo resumo não salvo <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275690/> acessado em 20/02/2020.)
- Souza, LMP. Dinâmica Molecular do Peptídeo Antimicrobial LL-37 em um Modelo de Surfactante Pulmonar. 2018. http://www.pucrio.br/pibic/relatorio/resumo2017/resumos_pdf/ctc/QUI/Lucas%20Miguel%20Pereira%20de%20Souza.pdf. Acessado em 15/11/2019.
- García MG, Ständker L, Otero-González AJ. Antimicrobial peptides in multiresistant respiratory infections. *Rev Cuba Med Tropical* [Internet]. 2019 [citado 2020 Fev 20];71(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/343>
- Akutsu M, Dikic I, Bremm A. Ubiquitin chain diversity at a glance. *J Cell Sci*. 2016;129(5):875-880. doi:10.1242/jcs.183954. Disponível em <https://jcs.biologists.org/content/129/5/875.long>. Acessado em 22/02/2020.
- Fernandes JD, Machado MCR, Oliveira ZNP. Prevenção e cuidados com a pele da criança e do recém-nascido. *An. Bras. Dermatol*. [Internet]. 2011 Feb [cited 2020 Nov 19]; 86(1): 102-110. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000100014&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000100014>.
- Rosado, C. Lourenço, A. Rodrigues, LM. Avaliação da eficácia de um creme contendo ureia na função da barreira cutânea. *Revista lusófona de ciências e tecnologias da saúde*. Lisboa. 2008. <https://revistas.ulusofona.pt/index.php/revistasaude/article/view/42>. Acessado em 10/11/2019.
- Kligman AM. Corneobiology and corneotherapy - a final chapter. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(3):197-209. doi:10.1111/j.1468-2494.2011.00644.x. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-2494.2011.00644.x>. Acessado em 18/02/2020.
- Del Rosso JQ, Levin J. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 Sep;4(9):22-42. PMID: 21938268; PMCID: PMC3175800. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175800/>. Acessado em

18/02/2020.

16. ECKERT, Richard, STURNIOLO, Michael, BROOME, Ann-Marie, RUSE, Monica, RORKE, Ellen. Transglutaminase Function in Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 124, Edição 3. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15322089>. Acessado em 18/02/2020.

17. Levin J, Friedlander SF, Del Rosso JQ. Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 1: the role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013 Oct;6(10):16-22. PMID: 24155988; PMCID: PMC3805301.

18. De D, Handa S. Filaggrin mutations and the skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(5):545-551. doi:10.4103/0378-6323.100518. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22960809/>. Acessado em 19/07/2020

19. Rojas AR; Quezada LA. Relação entre dermatite atópica e alergia alimentar. *Rev. chil. pediatra.*, Santiago, v. 84, n. 4, pág. 438-450, julho. 2013. Disponível em <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062013000400012&lng=es&nrm=iso>. acessado em 14 dec. 2019. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062013000400012>.

20. Herrera, KE et al. Dermatite atópica: Pitiríase alba. Sobre um caso. *Rev. argent. dermatol*, Cidade Autônoma de Buenos Aires, v. 100, n. 4, pág. 101-110, dez. 2019. Disponível em <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2019000400101&lng=es&nrm=iso>. acessado em 14 set. 2020

21. Meckfessel MH, Brandt S. The structure, function, and importance of ceramides in skin and their use as therapeutic agents in skin-care products. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):177-184. doi:10.1016/j.jaad.2014.01.891

22. Costa, A; Pires, MC; Zambaldi FLH; Bechelli, LOT; Langen, S; Bruder, EB. Estudo clínico multicêntrico para avaliação de segurança e eficácia clínica de um hidratante corporal à base de ceramidas, ômega, glicerina, Imperata cilíndrica, erythritol e homarine *Surgical & Cosmetic Dermatology*, vol. 6, núm. 1, 2014, pp. 32-38 Sociedade Brasileira de Dermatologia

23. Moore TC, Hartkamp R, Iacovella CR, Bunge AL, McCabe C. Effect of Ceramide Tail Length on the Structure of Model Stratum Corneum Lipid Bilayers. *Biophys J*. 2018 Jan 9;114(1):113-125. doi: 10.1016/j.bpj.2017.10.031. PMID: 29320678; PMCID: PMC5984947. Acessado em 23/12/2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320678/>

24. Y, Gupta R, Rai B. Structural and barrier properties of the skin ceramide lipid bilayer: a molecular dynamics simulation study. *J Mol Model*. 2019 Apr 30;25(5):140. doi: 10.1007/s00894-019-4008-5. PMID: 31041534. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31041534/>

25. Kendall AC, Kiezel-Tsugunova M, Brownbridge LC, Harwood JL, Nicolaou A. Lipid functions in skin: Differential effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on cutaneous ceramides, in a human skin organ culture model. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017 Sep;1859(9 Pt B):1679-1689. doi: 10.1016/j.bbmem.2017.03.016. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28341437; PMCID: PMC5504780. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341437/>