



Revista Eletrônica Acervo Médico

Uma análise sobre as características da dermatite atópica: revisão de literatura

An analysis of the characteristics of atopic dermatitis: literature review

Un análisis de las características de la dermatitis atópica: revisión de la literatura

Clarissa Ferreira Bustamante¹, Carlos Barone Junior¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Dermatite Atópica (DA). **Revisão bibliográfica:** A DA é a condição inflamatória crônica da pele mais prevalente em todo o mundo de caráter recidivante que passa repetidamente pelos seguintes estágios: exacerbação e melhora. Uma história familiar de doença atópica, incluindo asma e rinite alérgica, predispõe ao desenvolvimento de DA. Sua fisiopatologia compreende a disfunção da barreira cutânea e a desregulação imunológica. O principal sintoma da DA é o prurido, estando este associado a sofrimento mental e desenvolvimento de depressão e ansiedade. **Considerações finais:** A DA é uma doença associada a fatores genéticos e ambientais, caracterizada principalmente pelo prurido e eczema que causa diminuição na qualidade de vida dos pacientes. Sua terapêutica inclui além da prevenção dos fatores ambientais, a hidratação da pele, o uso de corticóides tópicos e medicações sistêmicas em casos mais graves. Nesse sentido, torna-se essencial um correto diagnóstico e tratamento multidisciplinar desses pacientes visando não somente o controle da doença e a prevenção das infecções como o cuidado psicológico de modo a evitar o desenvolvimento de transtornos depressivos e ansiosos.

Palavras-chave: Dermatite atópica, Dermatologia, Alergia e imunologia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Atopic Dermatitis (AD). **Bibliography review:** AD is the most prevalent chronic inflammatory skin condition worldwide with a relapsing character that repeatedly goes through the following stages: exacerbation and improvement. A family history of atopic disease, including asthma and allergic rhinitis, predisposes to the development of AD. Its pathophysiology comprises skin barrier dysfunction and immune dysregulation. The main symptom of AD is pruritus, which is associated with mental suffering and the development of depression and anxiety. **Final considerations:** AD is a disease associated with genetic and environmental factors, mainly characterized by pruritus and eczema that causes a decrease in patients' quality of life. Its therapy includes, in addition to the prevention of environmental factors, skin hydration, the use of topical corticosteroids and systemic medications in more severe cases. In this sense, a correct diagnosis and multidisciplinary treatment of these patients is essential, aiming not only at disease control and infection prevention, but also at psychological care in order to avoid the development of depressive and anxiety disorders.

Key words: Dermatitis atopic, Dermatology, Allergy and immunology.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Dermatitis Atópica (DA). **Revisión bibliográfica:** La EA es la afección inflamatoria crónica de la piel más prevalente a nivel mundial con un carácter recidivante que pasa

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

repetidamente por las siguientes etapas: exacerbación y mejoría. Una historia familiar de enfermedad atópica, incluyendo asma y rinitis alérgica, predispone al desarrollo de la EA. Su fisiopatología comprende la disfunción de la barrera cutánea y la desregulación inmunitaria. El síntoma principal de la EA es el prurito, que se asocia con sufrimiento psíquico y el desarrollo de depresión y ansiedad. **Consideraciones finales:** La EA es una enfermedad asociada a factores genéticos y ambientales, caracterizada principalmente por prurito y eczema que provoca una disminución en la calidad de vida de los pacientes. Su terapia incluye, además de la prevención de factores ambientales, la hidratación de la piel, el uso de corticoides tópicos y medicamentos sistémicos en casos más severos. En este sentido, es fundamental un correcto diagnóstico y tratamiento multidisciplinar de estos pacientes, visando no sólo el control de la enfermedad y la prevención de infecciones, sino también la atención psicológica para evitar el desarrollo de trastornos depresivos y de ansiedad.

Palabras clave: Dermatitis atópica, Dermatología, Alergia e inmunología.

INTRODUÇÃO

A Dermite Atópica (DA) ou eczema atópico consiste em uma doença inflamatória crônica recorrente e remitente da pele que afeta uma em cada 10 pessoas ao longo da vida. Esta é causada por uma interação complexa de desregulação imunológica, mutações genéticas epidérmicas e fatores ambientais que rompem a barreira cutânea causando lesões intensamente pruriginosas (FRAZIER W e BHARDWAJ N, 2020).

O início da DA ocorre durante os primeiros anos de vida em aproximadamente 80% dos indivíduos, sendo que cerca de 60% apresentam remissão na adolescência (BYLUND S, et al., 2020). O EA é a doença inflamatória da pele mais comum em crianças e adolescentes e afeta até 20% das crianças. Em 60-80%, a doença começa no primeiro ano de vida, e a maioria dos casos ocorre antes dos cinco anos de idade. Até metade desenvolve posteriormente doenças atópicas, como alergia alimentar e asma alérgica. A maioria tem um curso leve da doença que piora durante a infância, enquanto cerca de 5% têm doença persistente na idade adulta (GERNER T, et al., 2018).

A patogênese da doença é complexa e inclui função de barreira da pele prejudicada e um sistema imunológico desequilibrado com sinalização Th2 aprimorada. Além disso, os pacientes com DA têm uma carga aumentada de colonização cutânea por *Staphylococcus aureus*, que está associada à gravidade e exacerbação da doença (EDSLEV SM, et al., 2020; ABUABARA K, et al., 2017).

A DA é clinicamente caracterizada por pele vermelha, seca e pruriginosa, com crises de eczema e exacerbação da doença. O prurido intenso e a erupção cutânea podem ser debilitantes, prejudicando significativamente a qualidade de vida (EDSLEV SM, et al., 2020; FISHBEIN AB, et al., 2020). Além dessas complicações, os pacientes com DA apresentam risco aumentado para infecções. A prevalência de infecções cutâneas e sistêmicas em pacientes com DA é significativamente maior do que naqueles sem DA. As complicações infecciosas da DA incluem infecções de pele e tecidos moles, eczema herpético, bacteremia, osteomielite, artrite séptica e endocardite (WANG V, et al., 2021).

Devido a sua prevalência e suas graves consequências tanto físicas quanto psicológicas e na qualidade de vida dos portadores, torna-se essencial o estudo da dermatite atópica a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento. O objetivo deste estudo foi analisar as características da dermatite atópica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A Dermite Atópica (DA) é uma doença cutânea inflamatória crônica recidivante que passa repetidamente pelos seguintes estágios: exacerbação e melhora (YANG G, et al., 2020; KULTHANAN K, et al., 2021). A dermatite atópica é a condição inflamatória crônica da pele mais prevalente em todo o mundo (ALIF, et al., 2020). A incidência de DA, também conhecida como eczema atópico, aumentou de 2 a 3 vezes nos países industrializados desde a década de 1970, com aproximadamente 15% a 20% das crianças e 1% a 3% dos adultos afetados em todo o mundo. Estudos de base populacional nos Estados Unidos sugerem que a prevalência é de cerca de 10,7% para crianças e 7,2% para adultos (AVENA-WOODS C, 2017).

O início da doença geralmente se manifesta até os 5 anos de idade, com maior incidência entre 3 e 6 meses, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. Aproximadamente 60% dos pacientes desenvolvem a doença no primeiro ano de vida e 90% nos primeiros 5 anos de vida. Vinte por cento das crianças que desenvolvem DA antes dos 2 anos de idade terão sintomas persistentes da doença; 17% terão sintomas intermitentes aos 7 anos de idade. Apenas 16,8% dos adultos com DA apresentam início após a adolescência. A DA geralmente se resolve quando a criança atinge a idade adulta; entretanto, aproximadamente 10% a 30% dos pacientes continuarão a apresentar os sintomas da doença (AVENA- WOODS C, 2017).

Quadro clínico e diagnóstico

Uma história familiar de doença atópica, incluindo asma e rinite alérgica, predispõe ao desenvolvimento de DA e sugere mecanismos genéticos e fisiopatológicos causais compartilhados. Além disso, em um subconjunto de pacientes, o início da DA precede o de outras doenças atópicas ao longo da vida, geralmente progredindo com alergias alimentares, asma e, em seguida, rinite alérgica em um padrão conhecido como “marcha atópica” (FISHBEIN AB, et al., 2020).

Na atualidade a DA é diagnosticada por observação clínica. Este procedimento ainda é necessário devido à falta de ensaios laboratoriais específicos e validados para determinar rapidamente a presença ou ausência da doença. Quando as observações clínicas são questionáveis, muitas vezes são realizadas biópsias de pele para eliminar outras patologias, como o linfoma de células T, que desencadeiam os mesmos sinais e sintomas (SOUTO EB, et al., 2019).

A DA é uma doença heterogênea e polimórfica. As lesões agudas podem ser caracterizadas por eritema (vermelhidão), exsudação, pápulas (inchaços elevados), escamas e crostas. Em comparação, as lesões crônicas podem exibir eritema infiltrado, liquenificação (pele espessa e coriácea com acentuação das linhas da pele), escamas, crostas e prurigo (inchaços firmes em forma de cúpula secundários à coceira intensa) (NARLA S e SILVERBERG JI, 2021).

Resumidamente, a combinação de uma anamnese exata e um exame físico adequado são cruciais para um melhor diagnóstico. Os médicos devem estar focados na distribuição e morfologia das lesões e relacioná-las com a idade do paciente. Outras características consideradas críticas no processo diagnóstico são a presença de ictiose vulgar, prurido, xerose e lesões eczematosas recidivantes. As lesões identificadas de acordo com a sintomatologia são: eczema de contato alérgico, eczema irritante, eczema de contato tóxico, eczema infeccioso e eczema numular. Pacientes de meia-idade apresentam sintomas que podem se assemelhar à DA, como erupções cutâneas eczematosas derivadas de condições patológicas, como escabiose, eritrodermia, psoríase, dermatite seborreica, linfoma cutâneo de células T e síndromes de imunodeficiência. Em tais circunstâncias, um conjunto diferencial de testes diagnósticos é obrigatório (SOUTO EB, et al., 2019).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DA não é completamente compreendida, entretanto numerosos estudos demonstraram que a disfunção da barreira cutânea e a desregulação imunológica contribuem para o desenvolvimento da DA. A epiderme desempenha um papel crucial como barreira física e funcional, e os defeitos da barreira cutânea são os achados patológicos mais significativos na pele com DA. Filagrina (FLG), transglutaminases, queratinas e proteínas intercelulares são proteínas-chave responsáveis pela função epidérmica. Defeitos nessas proteínas facilitam a penetração de alérgenos e microorganismos na pele (KIM J, et al., 2019; BROWN SJ, et al., 2020; BRUNNER PM, et al., 2018).

A disfunção da barreira cutânea tem sido considerada o primeiro passo no desenvolvimento da DA. No entanto, agora também é evidente que a desregulação imune, incluindo a ativação de respostas imunes do tipo 2, resulta em comprometimento da barreira epidérmica. Recentemente, novos estudos sobre a fisiopatologia da DA demonstraram importante papel das anormalidades na camada lipídica epidérmica, bem como nas interações neuroimunes e na disbiose microbiana (NAKATSUJI T e GALLO RL, 2019; KIM J, et al., 2019).

Polimorfismos de vários genes da via imune estão associados a um risco aumentado de DA por meio de alternâncias na via de sinalização T-helper (Th) tipo 2. A regulação positiva de interleucina (IL) 4 e IL-13 reduz a expressão de FLG, o que leva a defeitos da barreira cutânea. Um ganho de polimorfismos funcionais de receptores de citocinas tipo 2 (IL-4R e IL-13R) também estão implicados na patogênese da DA. Outros genes relacionados ao sistema imunológico que contribuem para o desenvolvimento da DA incluem IL-31, IL-33, transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) 6, linfopoietina estromal tímica (TSLP) e seus receptores (IL-7R e TSLPR), interferon fator regulador 2, receptor Toll-like 2 e gene α do receptor de IgE de alta afinidade (Fc ϵ RI) em populações específicas (KIM J, et al., 2019; YANG G, et al., 2020).

Um importante fator de risco genético de DA em populações asiáticas e caucasianas são as mutações de perda de função no *FLG* gene que codifica a proteína da pele filagrina (30). A filagrina é essencial para o alinhamento da queratina nos corneócitos, e os produtos de degradação da filagrina atuam como fatores hidratantes naturais (NMFs) importantes para a hidratação adequada da pele. Assim, a esta proteína é importante para manter uma barreira cutânea funcional. As citocinas Th2 e Th22 podem regular negativamente a expressão de *FLG* e, assim, levar à deficiência de filagrina na DA, independentemente de mutações de perda de função em *FLG*. A deficiência de filagrina e níveis reduzidos de NMFs e ácidos graxos livres, seguidos por um aumento no pH da pele, levam a uma ecologia da pele alterada na DA (YANG G, et al., 2020; EDSLEV SM, et al., 2020).

Vários estudos mostraram que as comunidades bacterianas na pele de crianças e adultos com DA estabelecida são menos diversificadas e são dominadas por proporções aumentadas de *S. aureus* em comparação com comunidades em pele saudável. A quantificação das abundâncias cutâneas de *S. aureus* mostrou que o aumento proporcional de *S. aureus* é devido a uma abundância absoluta significativamente maior de *S. aureus* na pele lesionada ou não com DA em comparação com a pele saudável do controle (EDSLEV SM, et al., 2020; FUJI M, 2020).

Estudos de análise funcional sugerem que o fenótipo da DA, incluindo função de barreira da pele prejudicada, aumento do pH e inflamação da pele, pode promover alterações nas comunidades microbianas da pele. Além disso, o *S. aureus* pode induzir a inflamação da pele e agravar a DA. Assim, pode existir um círculo vicioso, com deficiência de filagrina na pele levando a maior colonização de *S. aureus*, que através da expressão de fatores de virulência podem então induzir a inflamação da pele e contribuir para o comprometimento adicional da barreira da pele e, por sua vez, podem facilitar a manutenção de uma comunidade microbiana da pele desequilibrada (EDSLEV SM, et al., 2020). Além disso, o *S. aureus* produz enterotoxinas (superantígenos) que são conhecidas por quebrar a barreira da pele e aumentar a inflamação tipo 2 (WANG V, et al., 2021).

Fatores de risco e proteção

Algumas exposições ambientais associadas ao aumento da DA incluem exposição intrauterina ao fumo, álcool, antibióticos, diabetes gestacional e estresse materno durante a gestação. Deve-se considerar que, o consumo materno de óleo de peixe, ácidos graxos ômega-3 e probióticos pode ter efeito protetor. Outros fatores associados ao aumento da incidência de DA em crianças ou adultos incluem diminuição da temperatura externa, baixa umidade, baixo índice de radiação ultravioleta B, aumento do aquecimento interno, altos níveis de poluição do ar, uso comum de produtos domésticos e ácaros (NARLA S e SILVERBERG JI, 2021).

Estresse psicológico e DA

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) é uma das redes neuroendócrinas do corpo que responde ao estresse psicológico. Na pele existe um eixo HPA periférico semelhante ao eixo central. Os Glicocorticóides (GCs) são moléculas efetoras chave do eixo HPA e são essenciais para a homeostase cutânea. A dermatite atópica é uma condição tipicamente caracterizada por um curso crônico recorrente que muitas vezes resulta em estresse. A disfunção do HPA está presente em pacientes com DA pela diminuição da resposta da elevação dos GCs ao estresse em comparação com aqueles não afetados pela DA (LIN TK, et al., 2017).

Complicações da dermatite atópica

Impetigo, celulite e abscessos cutâneos são afecções cutâneas comuns em pacientes com DA, sendo a causa mais comum as infecções pelo *S aureus*. Além disso, essas infecções podem levar a complicações sistêmicas, que incluem bacteremia, osteomielite, artrite séptica ou bursite e, mais raramente, endocardite e síndrome da pele escaldada estafilocócica. O eczema herpético é causada pela infecção pelo vírus herpes simplex (HSV)-1, que é uma complicação infecciosa potencialmente fatal em pacientes com DA. Quase um terço das crianças hospitalizadas por complicações infecciosas da DA estão relacionadas à HE estafilocócica (WANG V, et al., 2021).

Quanto às consequências psicológicas da DA, estudos de registro de Taiwan e dos Estados Unidos relataram uma associação entre ansiedade e depressão e DA em adultos. Além disso, um estudo sul-coreano encontrou um risco aumentado de ansiedade em pacientes com DA. No estudo de Taiwan, os pacientes com DA tiveram um risco sete vezes maior de depressão e quase seis vezes maior de qualquer transtorno depressivo, em comparação com a idade e grupo controle pareado por sexo. Um estudo na Finlândia demonstrou que pacientes com dermatite atópica apresentam maior risco para todas as comorbidades psiquiátricas do que os controles: pelo menos um diagnóstico psiquiátrico foi relatado em 17,2% dos pacientes com DA, sendo que a principal doença foi a depressão estando presente em 10,4% dos pacientes com DA. Esse achado está de acordo com estudos de registro anteriores (KAUPPI S, et al., 2019).

O principal sintoma da DA é o prurido, estando este associado a sofrimento mental e aumento do risco de ideação suicida em pacientes com DA. É importante notar que o estresse emocional também demonstrou aumentar a coceira, implicando uma relação bidirecional. A perturbação do sono é uma consequência frequente do prurido e é sentida por aproximadamente dois terços dos doentes com DA (DA AVENA-WOODS C, 2017).

A carga da DA não se limita apenas ao paciente, pois a DA é uma doença de pele crônica recidivante que pode persistir na vida adulta e a carga da doença é frequentemente vivenciada pela família do paciente. Várias ferramentas validadas foram usadas para medir o impacto adverso na qualidade de vida durante entrevistas com pacientes e familiares, apoiando uma experiência de sobrecarga familiar relacionada à DA. Da mesma forma, os pacientes, suas famílias e a sociedade têm um peso significativo relacionado aos custos médicos diretos e indiretos associados à (DA AVENA-WOODS C, 2017; JOHANSSON EK., 2021).

Os custos diretos não estão limitados aos fatores a seguir porém incluem gastos com receitas médica, visitas a profissionais de saúde, visitas a hospitais e departamentos de emergência além de hospitalizações. Os custos indiretos associados à DA incluem absenteísmo no trabalho, escola e atividades físicas; diminuição da produtividade (presenteísmo); e diminuição da qualidade de vida (TRAIDL S e WERFEL T, 2021; DA AVENA-WOODS C, 2017; EZZEDINE K, et al., 2020).

Prevenção e tratamento

A hidratação diária da pele é recomendada para pacientes com DA. Estes devem tomar banho ou ducha fria diariamente, seguido de secagem suave e aplicação de hidratante ou medicação tópica prescrita. Em geral, um hidratante espesso ou à base de pomada (por exemplo, petrolato) é melhor do que o creme para reter a umidade da pele. A aplicação de petrolato tem sido indicada para regular os peptídeos antimicrobianos e induzir marcadores-chave de diferenciação de barreira, como filagrina e involucrina (WANG V, et al., 2021; TRAIDL S e WERFEL T, 2021).

Aeroalérgenos, pêlos de animais e pólen, podem levar à exacerbação da DA. As medidas que podem reduzir os níveis de HDM incluem o uso de piso de madeira, limpeza do piso, aspiração de roupas de cama, secagem de roupas de cama ao sol e remoção de sofás feitos de pano e de bichos de pelúcia (TAMAGAWA-MINEKOA R e KATOH N, 2020; ROBINSON RG e SINGH AM, 2019; AHN K, et al., 2020).

As terapias tópicas ainda são um componente essencial no manejo da DA. As terapias anti-inflamatórias tópicas para DA incluem o uso de corticosteróides tópicos (TCS) como terapia de primeira linha com inibidores de calcineurina tópicos (TCI). Pacientes com DA moderada a grave, no entanto, muitas vezes são

inadequadamente controlados com esses agentes. Além disso, o uso prolongado de TCS pode causar telangiectasia, atrofia da pele, discromia e eventos adversos. Dadas essas limitações nas terapias tópicas tradicionais, permanece uma necessidade significativa não atendida para os pacientes (NA CH, et al., 2020; FLEMING P, et al., 2020).

Drogas como os inibidores de *PDE4* (Crisabolore), *JAK* e outros inibidores de quinase, Agonista de *AhR* tem sido estudadas a fim de melhorar o tratamento, mas muitas delas ainda estão sob estudo. Além disso, a disbiose cutânea, caracterizada por uma redução na diversidade microbiana e um aumento na colonização de *S. aureus*, demonstrou iniciar e piorar o surto de DA. Um recente estudo aberto com aplicação tópica de mucosa de *Roseomonas* para pacientes com DA descobriu que a bactéria comensal proporcionou aos pacientes melhora clínica na gravidade e no prurido da DA, além de redução do uso de TCS. Outro estudo relatou que o transplante autólogo de *Staphylococcus* coagulase- negativo enriquecido com novos peptídeos anti *S. aureus* leva a uma diminuição na colonização de *S. aureus* e melhora clínica do paciente (NA CH, et al., 2020).

Tratamentos sistêmicos podem ser usados em pacientes pediátricos e adultos com DA moderada a grave cuja doença é inadequadamente controlada com quantidades apropriadas de terapias tópicas. De acordo com um documento de consenso do International Eczema Council (IEC), a decisão de iniciar ou oferecer tratamentos sistêmicos deve envolver uma avaliação da gravidade da doença, uma compreensão do impacto na qualidade de vida e incluir fatores individuais, como preferências do paciente, histórico de tratamento anterior e comorbidades (NA CH, et al., 2020; NARLA S e SILVERBERG JI, 2021).

As terapias sistêmicas incluem fototerapia ou imunomoduladores sistêmicos, como corticosteróides, ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato mofetil. Dado o risco de toxicidades potenciais com tratamentos tradicionais de longo prazo com imunossupressores, ainda há uma necessidade não atendida de terapias de longo prazo seguras e eficazes. Dupilumab, o primeiro medicamento biológico aprovado para DA, preencheu essa grande lacuna para uma terapia segura e eficaz para uso a longo prazo (NA CH, et al., 2020; NARLA S e SILVERBERG JI, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA é uma doença caracterizada principalmente pelo prurido e pelo eczema que está associada a fatores genéticos e ambientais e que causa diminuição na qualidade de vida dos pacientes. Sua terapêutica inclui além da prevenção dos fatores ambientais, a hidratação da pele, o uso de corticóides tópicos e medicações sistêmicas em casos mais graves. Nesse sentido, torna-se essencial um correto diagnóstico e um tratamento multidisciplinar desses pacientes visando não somente o controle da doença e a prevenção das infecções como o lado psicológico de modo a evitar o desenvolvimento de transtornos depressivos e ansiosos.

REFERÊNCIAS

1. AHN K, et al. Recent advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*, 2020; 66:14-21.
2. ABUABARA K, et al. The Long-Term Course of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*, 2017; 35(3): 291-297.
3. ALI F, et al. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta DermVenereol*, 2020; 100(12):adv00161.
4. AVENA-WOODS C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*, 2017; 23(8): S115-S123.
5. BROWN SJ, et al. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *ActaDerm Venereol*, 2020; 100(12): adv00163.
6. BYLUND S, et al. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta DermVenereol*, 2020; 100(12): adv00160.
7. BRUNNER PM, et al. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *AnnAllergy Asthma Immunol*, 2018; 120(1): 34-41.
8. EDSLEV SM, et al. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2020; 100(12):adv00164.
9. EZZEDINE K, et al. Impact of Atopic Dermatitis in Adolescents and their Parents: A French Study. *Acta Derm Venereol*, 2020; 100(17): adv00294.
10. FISHBEIN AB, et al. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020; 8(1): 91-101.

11. FLEMING P, et al. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis for Primary Care Providers. *J Am Board Fam Med*, 2020; 33(4):626-635. .
12. FRAZIER W, BHARDWAJ N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, 2020;101(10): 590-598.
13. FUJI M. Current Understanding of Pathophysiological Mechanisms of Atopic Dermatitis: Interactions among Skin Barrier Dysfunction, Immune Abnormalities and Pruritus. *Biol Pharm Bull*, 2020; 43(1):12-19.
14. GERNER T, et al. Atopic dermatitis. *Ugeskr Laeger*, 2018; 180(4): V04170331.
15. JOHANSSON EK. Psychiatric conditions in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2021;185(1):8-9.
16. KAUPPI S, et al. Adult Patients with Atopic Eczema have a High Burden of Psychiatric Disease: A Finnish Nationwide Registry Study. *Acta Derm Venereol*, 2019; 99(7): 647-651.
17. KIM J, et al. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*, 2019;40(2):84-92.
18. KULTHANAN K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2021; 39(3):145-155.
19. LIN TK, et al. Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*, 2017; 18(10): 2131.
20. NA CH, et al. A Therapeutic Renaissance - Emerging Treatments for Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2020; 100(12):adv00165.
21. NARLA S, SILVERBERG JI. Dermatology for the internist: optimal diagnosis and management of atopic dermatitis. *Ann Med*, 2021; 53(1):2165-2177.
22. NAKATSUJI T, GALLO RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019; 122(3):263-269.
23. ROBINSON RG, SINGH AM. Controversies in Allergy: Food Testing and Dietary Avoidance in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019; 7(1):35-39.
24. SOUTO EB, et al. Trends in Atopic Dermatitis-From Standard Pharmacotherapy to Novel Drug Delivery Systems. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(22):5659.
25. TAMAGAWA-MINEKOA R, KATOH N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(8):2671.
26. TRIDL S, WERFEL T. Allergen immunotherapie bei atopischer Dermatitis [Allergen immunotherapy for atopic dermatitis]. *Hautarzt*, 2021; 72(12):1103-1112.
27. YANG G, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(8): 2867.
28. WANG V, et al. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021; 126(1): 3-12.