



## ARTIGO ORIGINAL

# Risco de comorbidades em órgãos internos na psoríase: revisão sistemática e metanálise<sup>☆,☆☆</sup>



Xuemei Tang<sup>a,\*</sup> e Ling Chen<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China

<sup>b</sup> Department of Dermatology, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, China

Recebido em 5 de julho de 2021; aceito em 4 de outubro de 2021

## PALAVRAS-CHAVE

Comorbidade;  
Metanálise;  
Psoríase;  
Revisão sistemática;  
Risco

## Resumo

**Fundamentos:** A estreita relação entre psoríase e doenças concomitantes é amplamente aceita. No entanto, ainda falta uma análise abrangente das comorbidades em órgãos internos na psoríase.

**Objetivo:** O objetivo foi apresentar o risco de comorbidades em órgãos internos na psoríase comparando-o ao da população geral.

**Métodos:** Uma busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, EMBASE e Cochrane para estudos que relatam comorbidades em órgãos internos na psoríase vs. na população geral. Foram avaliados estudos observacionais que atenderam aos seguintes critérios: 1) diagnóstico de psoríase; 2) desfechos cardiovasculares ou renais ou hepáticos ou respiratórios ou cerebrovasculares; 3) grupo de comparação de indivíduos sem psoríase. Riscos relativos agrupados (RRa) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados utilizando o modelo de efeito aleatório.

**Resultados:** Quinze estudos observacionais com 216.348 pacientes com psoríase e 9.896.962 indivíduos da população geral foram incluídos. A população com psoríase apresentou maior risco de comorbidades em órgãos do que a geral. Comparando-se com a população geral, o RRa para todas as comorbidades em órgãos internos foi de 1,20 (IC 95% 1,11-1,31) na psoríase, e o RRa foi menor em pacientes leves 0,61 (IC 95% 0,46-0,81) do que em pacientes moderados/graves. O RRa foi de 1,20 (IC 95% 1,11-1,30) para doenças cardiovasculares, 1,56 (IC 95% 1,20-2,04) e 1,75 (IC 95% 1,33-2,29) para doenças cerebrovasculares e hepáticas, respectivamente. O RRa para eventos renais e cardiovasculares coexistentes foi de 1,09 (IC 95% 1,01-1,18). O RRa para eventos renais e cerebrovasculares coexistentes foi de 1,28 (IC 95% 0,99-1,66). O RRa para doenças renais e hepáticas coexistentes foi de 1,46 (IC 95% 1,10-1,94). O RRa para doenças cardiovasculares e hepáticas coexistentes foi de 1,41 (IC 95% 1,11-1,80).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.10.007>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Tang X, Chen L. The risk of organ-based comorbidities in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. An Bras Dermatol. 2022;97:612–23.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado na Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [tangtangtangxm@hotmail.com](mailto:tangtangtangxm@hotmail.com) (X. Tang).

**Limitações do estudo:** Há heterogeneidade.

**Conclusão:** A psoríase apresenta maior risco de comorbidades de órgãos internos únicos e múltiplos do que a população geral. O presente estudo desperta a atenção para a psoríase como uma doença inflamatória sistêmica.

© 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória crônica que afeta aproximadamente 2 a 3% da população global.<sup>1–8</sup> Acredita-se que sua patogênese seja o resultado da interação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos.<sup>9–11</sup> A psoríase tem sido considerada uma doença sistêmica que pode aumentar o risco de doença cardiovascular, síndrome metabólica e outras comorbidades.<sup>12–14</sup> O mecanismo de comorbidade da psoríase pode estar relacionado à liberação de moléculas pró-inflamatórias durante a inflamação crônica.<sup>3,15–17</sup> Um número cada vez maior de evidências sugere que a psoríase grave ou recidivante tende a ser uma doença inflamatória sistêmica.<sup>18,19</sup> Estudos mostraram que 13% dos pacientes com psoríase tem cardiopatia isquêmica, 12% tem *diabetes mellitus* e 36% tem hipertensão arterial.<sup>20</sup> Existem metanálises sobre a associação da psoríase com doenças únicas, por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>21</sup> e diabetes.<sup>22</sup> Entretanto, não há dados de comorbidades em relação a órgãos internos, embora a estreita relação entre psoríase e doenças concomitantes seja comumente aceita, e o risco de uma única doença específica na psoríase tenha sido amplamente estudado.<sup>21,23,24</sup> No entanto, uma análise abrangente das comorbidades em relação a órgãos internos na psoríase ainda está faltando. O objetivo do presente estudo foi investigar as diferenças entre a população com psoríase e a população geral em termos de diferentes comorbidades em órgãos internos. A análise não se limitou a valores puramente de fusão e procurou encontrar padrões de associação entre eles.

## Material e métodos

### Revisão de literatura e estratégia de busca

Essa metanálise foi registrada no registro PROSPERO (CRD 42020211821), de acordo com as recomendações do PRISMA 2020.<sup>25</sup> Os bancos de dados Pubmed, EMBASE e Cochrane Library foram utilizados na busca, incluindo todos os estudos desde o início desses bancos de dados até 14 de outubro de 2020. Os pesquisadores realizaram a obtenção da literatura, a seleção dos artigos, a extração de dados e a avaliação da qualidade do estudo.

A estratégia de busca incluiu uma variedade de termos relacionados à psoríase e comorbidades em órgãos internos. Os detalhes da estratégia de busca nos bancos de dados Pubmed, Embase e Cochrane Library são mostradas no material suplementar.

## Seleção de estudos

De acordo com a estratégia PECO, foram incluídos artigos que atenderam aos seguintes critérios. População: incluímos estudos que continham tanto a população com psoríase quanto a população geral. Exposição: psoríase com diagnóstico regular (sem limite de idade). Comparação: pessoas sem psoríase e do mesmo ambiente de pesquisa que aquelas com psoríase. Desfecho: os resultados do registro foram comorbidades em órgãos internos (doenças cardiovasculares, doenças renais, doenças hepáticas, doenças respiratórias, doenças do baço e doenças relacionadas ao sistema cerebrovascular). Foram excluídas as publicações com dados insuficientes e reduplicados. Restrições de tipo de estudo e idioma não foram consideradas na busca inicial.

## Extração de dados e avaliação da qualidade do estudo

O texto completo dos artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade foi selecionado para extração de dados. Os dados extraídos incluíram primeiro autor, ano de publicação, país, dados demográficos, número de pacientes e tempo de seguimento. Por exemplo, a intenção era incluir estudos em que os pacientes claramente apresentavam doenças renais, como doença renal crônica etc. Além disso, estudos que não tinham nada além de dados laboratoriais anormais foram excluídos. Se um estudo fornecesse dados com diferentes tipos de psoríase (leve, moderada e grave), os mesmos eram combinados para obter uma estimativa de todos os pacientes com psoríase. Para garantir a precisão da extração de dados, qualquer diferença encontrada nos dados poderia ser abordada consultando o artigo original. A escala *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* foi utilizada para avaliar a qualidade dos estudos incluídos, com escore máximo de 9 pontos, representando a mais alta qualidade. A escala avaliou a qualidade de cada estudo em três áreas, incluindo (1) recrutamento de sujeitos de caso e controle; (2) comparabilidade entre os dois grupos; e (3) identificação dos resultados de interesse. As características dos estudos e os resultados da avaliação são apresentados na [tabela 1](#).

## Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas por RevMan 5.4 (colaboração Cochrane) e Stata versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX77845). Os resultados foram refletidos em risco relativo agrupado (RRa) e IC de 95%. Todos os

**Tabela 1** Características dos estudos incluídos: psoríase e comorbidades

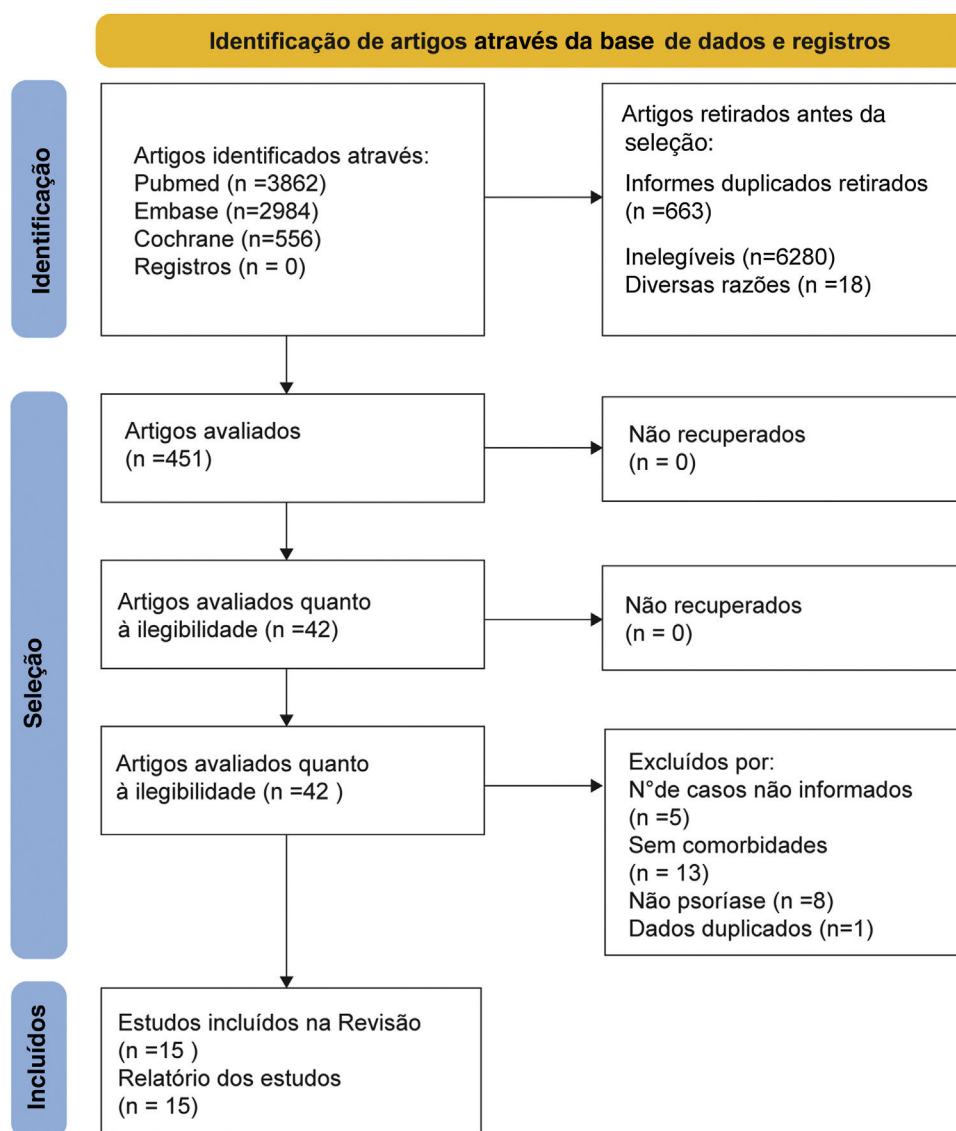
Estudo	País	Período do estudo	Fontes de dados	Média de idade, (a); sexo feminino (%)		Nº de pacientes com psoríase		Nº de Controles		Comorbidades específicas	NOS
				Psoríase	Controle	Todos	Comor- bidades	Todos	Comor- bidades		
Ahlehoff O, 2011 <sup>30</sup>	Dinamarca	2002 - 2006	<i>The Danish National Patient Register</i>	69,5 (12,1); 36,58	70,6 (13,5); 38,72	462	199	48.935	20.356	DCV, DR, DP	6
Ahlehoff O, 2012 <sup>31</sup>	Dinamarca	1997.01 - 2006.12	<i>The Danish National Patient Register</i>	46,1 ± 16,9; 49,72	43,7 ± 19,7; 49,03	39.558	530	4.478.926	55.660	DCV, DR, DC, DP	7
Armstrong AW, 2013 <sup>32</sup>	EUA	2004 - 2009	<i>University of California Davis</i>	53 (40-63); 59,19	53 (40-63); 51,11	2.078	1776	6.234	3.616	DCV, DC, DP	6
Charlton R, 2018 <sup>33</sup>	RU	1998.01 - 2014.12	<i>The UK Clinical Practice Research Datalink</i>	49 (39-59); 50,95	49 (39-59); 50,95	27.132	8444	27.132	7.051	DCV, DC	7
Chiang CH, 2011 <sup>34</sup>	Taiwan	Before 2007	<i>Longitudinal Health Insurance Database 2007</i>	45,3 ± 17,4; 43,69	43,5 ± 17,4; 22,14	2.783	1066	13.910	5.145	DCV, DR	6
Feldman SR, 2015 <sup>35</sup>	EUA	2007.01 - 2012.03	<i>The OptumHealth Reporting and Insights claims database</i>	47,62; 44,50	47,62; 44,50	5.492	881	5.492	499	DR, DC, DP, DH	7
Khalid U, 2015 <sup>36</sup>	Dinamarca	1997.01 - 2011.12	<i>The Danish National Patient Register</i>	43,3 (15,8); 51,48	41,9 (19,9); 5 0,71	70.665	1292	5.036.959	105.321	DCV, DR, DP	7
<sup>a</sup> Lee S, 2017 <sup>37</sup>	EUA	2010.11 - 2015.10	<i>The US Department of Defense population</i>	48,1; 51,84	48,1; 51,84	7.249	2932	72.490	22.367	CVD, DC	7

Tabela 1 (Continuação)

Estudo	País	Período do estudo	Fontes de dados	Média de idade, (a); sexo feminino (%)		Nº de pacientes com psoríase		Nº de Controles		Comorbidades específicas	NOS
				Psoríase	Controle	Todos	Comorbidades	Todos	Comorbidades		
Min C, 2019 <sup>26</sup>	Coreia do Sul	2002-2013	<i>The Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort</i>	NR; 43,32	NR; 43,32	11.071	5187	44.284	20.298	DCV, DC	7
Prasada S, 2020 <sup>29</sup>	EUA	2000.01 - 2019.01	<i>The Northwestern Medicine Enterprise Data Warehouse</i>	49,72 (15,95); 51,71	48,60 (16,65); 57,34	5.365	1536	19.358	5.241	DCV, DR	7
Schell C, 2015 <sup>38</sup>	Alemanha	NR	<i>Eberhard Karls University Tübingen</i>	48,3 ± 15,6; 43,33	49,1 ± 18,6; 60,00	300	158	300	150	DCV, DR, DP, DH	6
Tollefson MM, 2018 <sup>28</sup>	EUA	2004.01 - 2013.12	<i>Optum Laboratories Data Warehouse</i>	12,0 (4,4); 53,52	12,0 (4,4); 53,52	29.957	1200	29.957	646	DCV, DH	8
Vena GA, 2010 <sup>39</sup>	Itália	2001-2005	<i>The Health Search/Thales Database</i>	52,5 (16,5); 47,41	52,4 (16,4); 52,59	3.516	399	17.580	1.425	DCV, DP	6
Yang YW, 2011 <sup>27</sup>	Taiwan	2006.01 - 2007.12	<i>Longitudinal Health Insurance Database 2000</i>	NR, >18; 32,58	NR, >18; 67,42	1.685	1471	5.055	3.651	DCV, DR, DC, DP, DH	8
Yeung H, 2013 <sup>40</sup>	RU	NR	<i>The Health Improvement Network</i>	46 (37-55); 49,43	46 (36-55); 52,91	9.035	1945	90.350	17.502	DCV, DR, DC, DP, DH	6

NR, não relatado; NOS, *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*; DCV, doença cardiovascular; DC, doença cerebrovascular; DR, doença renal; DP, doença pulmonar; DH, doença hepática; EUA, Estados Unidos; RU, Reino Unido.

<sup>a</sup> Os dados do estudo incluíram artrite psoriásica.<sup>37</sup>.



**Figura 1** Diagrama de fluxo da seleção de estudos.

testes estatísticos foram bilaterais. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. O teste de inconsistência estatística ( $I^2$ ) foi utilizado para avaliar a heterogeneidade. O valor de  $I^2$  igual a 0%, 25%, 50% e 75% indicou nenhuma, baixa, média e alta heterogeneidade, respectivamente. As análises de sensibilidade, análises de subgrupos e metarregressão foram realizadas para identificar fontes potenciais de heterogeneidade. Além disso, os gráficos de funil e a regressão ponderada de Egger foram usados para avaliar o potencial viés de publicação.

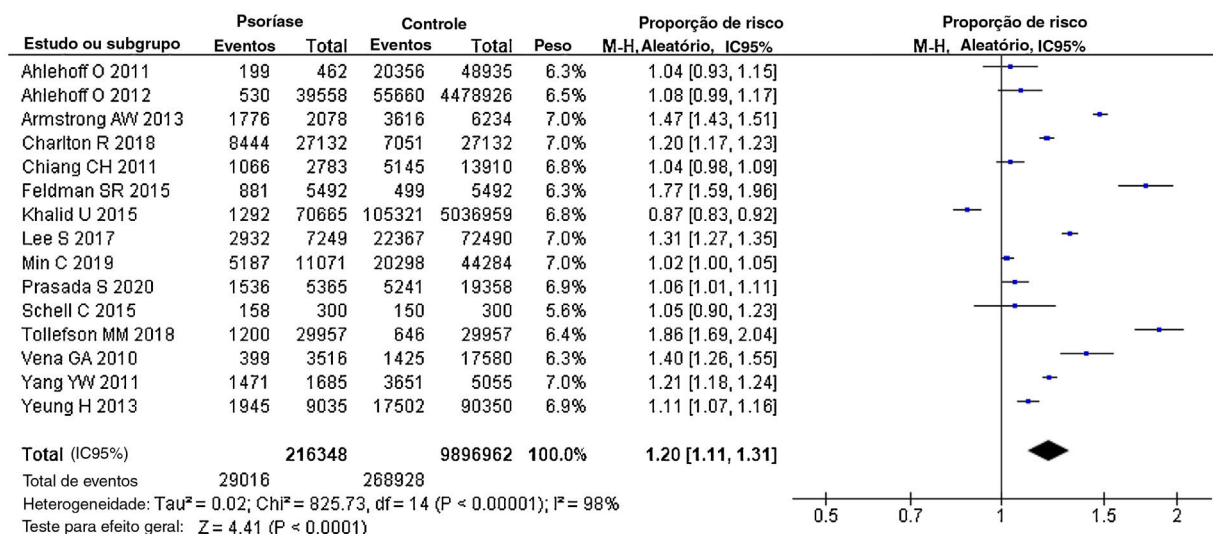
Os RRA e os ICs de 95% correspondentes foram estimados por meio de uma metanálise de efeito aleatório. Uma transformação logarítmica foi realizada para os RRA estimados de tamanho de efeito máximo ajustado e os ICs. Os RRA foram submetidos ao teste Z e à análise de sensibilidade e utilizados para avaliar o efeito de estabilidade combinado. O viés de publicação foi avaliado por meio de gráficos de funil. Um funil invertido simétrico indicou que não havia uma alta probabilidade de viés de publicação. Por fim, um

estudo foi retirado para avaliar seu impacto na síntese. A semelhança dos RRA combinados antes e após a remoção do estudo indicou que havia um alto grau de confiança nos resultados. Quando havia heterogeneidade entre os estudos, foi aplicado o modelo de efeito aleatório e o método de análise de Mantel-Haenszel foi utilizado.

## Resultados

### Seleção dos estudos

A estratégia de busca (fig. 1) produziu 7.412 referências potencialmente relevantes (3.862 no Pubmed, 2.984 no EMBASE e 566 na Cochrane Library). Ao final, restaram 15 estudos retrospectivos de coorte, contendo 216.348 pacientes com psoríase e 9.896.962 população em geral. Todos os estudos foram baseados em um banco de dados gerenciado, com base em códigos de diagnóstico para



**Figura 2** Gráfico *Forest Plot* dos riscos de comorbidades em pacientes com psoríase em comparação com a população geral.

identificar e verificar o diagnóstico de psoríase e comorbidades em órgãos internos.

### Características dos estudos

As principais características clínicas e avaliação da qualidade dos estudos incluídos estão resumidas na [tabela 1](#). Esses estudos foram realizados em sete países: EUA, Reino Unido, Alemanha, Dinamarca, Itália, Taiwan e Coreia do Sul. A média de idade dos pacientes com psoríase variou de 12,0 a 69,5 anos, com o sexo feminino variando de 32,58 a 59,19%. Para a população geral, a média de idade variou de 12,0 a 70,6 anos e o sexo feminino variou de 22,14 a 67,42%. Apenas dois estudos não relataram a média de idade,<sup>26,27</sup> e um estudo investigou principalmente crianças com psoríase.<sup>28</sup> Assim, a amplitude das características etárias foi grande após a síntese dos dados. Havia poucos dados específicos de comorbidades em órgãos internos por raça/etnia. Portanto, nenhuma análise de subgrupo foi realizada em relação a essa variável.<sup>28,29</sup>

### Psoríase e comorbidades em todos os órgãos internos

Os riscos de comorbidades em todos os órgãos internos em pacientes com psoríase e na população geral são descritos na [figura 2](#). Foram estudados principalmente o envolvimento cardíaco, renal, pulmonar, cerebral e hepático. Em 15 estudos<sup>26-40</sup> havia um total de 216.348 pacientes com psoríase e 9.896.962 controles. Isso demonstrou que os pacientes com psoríase tinham um risco significativamente aumentado dessas comorbidades em órgãos internos, e o RRa foi de 1,20 (IC 95% 1,11-1,31, I<sup>2</sup> = 98%, p < 0,001). Após a remoção do estudo envolvendo principalmente crianças,<sup>28</sup> o RRa foi de 1,17 (IC 95% 1,08-1,27, I<sup>2</sup> = 98%, p < 0,001).

### Psoríase e comorbidades específicas de órgãos

Em 14 estudos,<sup>26-34,36-40</sup> somando 210.856 pacientes com psoríase e 9.891.470 controles, o RRa para eventos cardiovasculares foi de 1,20 (IC 95% 1,11-1,30, I<sup>2</sup> = 97%, p < 0,001), mostrando aumento significativo na comparação com a população geral. Em nove estudos<sup>27,29-31,34-36,38,40</sup> envolvendo 135.345 pacientes com psoríase e 9.699.285 indivíduos controle, o RRa para doenças renais foi de 1,08 (IC 95% 0,87-1,33, I<sup>2</sup> = 83%, p < 0,001). Em oito estudos<sup>26,27,31-33,35,37,40</sup> com 103.300 pacientes com psoríase e 4.729.963 indivíduos controle, o RRa de eventos de doença cerebrovascular foi de 1,56 (IC 95% 1,20-2,04, I<sup>2</sup> = 94%, p < 0,001). Em nove estudos<sup>27,30-32,35,36,38,40</sup> com 132.791 pacientes com psoríase e 9.689.831 indivíduos controle, o RRa para a ocorrência de doença pulmonar foi de 1,05 (IC 95% 0,89-1,23, I<sup>2</sup> = 92%, p < 0,001). Em cinco estudos<sup>27,28,35,38,40</sup> envolvendo 46.469 pacientes com psoríase e 131.154 controles, o RRa para a ocorrência de doenças hepáticas foi de 1,75 (IC95% 1,33-2,29, I<sup>2</sup> = 88%, p < 0,001), e foi notavelmente maior do que na população geral ([fig. 3](#)).

### Psoríase e comorbidades em múltiplos órgãos internos

Pacientes com psoríase relataram sofrer de duas ou mais comorbidades simultaneamente.<sup>41-46</sup> Portanto, foram extraídos dados de dois órgãos dos estudos incluídos e os RRa foram calculados ([fig. 4](#)). O RRa para doenças renais mais eventos cardiovasculares foi de 1,09 (IC 95% 1,01-1,18, I<sup>2</sup> = 85%, p < 0,001). O RRa para doenças renais mais eventos cerebrovasculares foi de 1,28 (IC 95% 0,99-1,66, I<sup>2</sup> = 87%, p < 0,001). O RRa para doenças renais mais doenças hepáticas foi de 1,46 (IC 95% 1,10-1,94, I<sup>2</sup> = 91%, p < 0,001). O RRa para eventos cardiovasculares mais doenças hepáticas foi de 1,41 (IC 95% 1,11-1,80, I<sup>2</sup> = 95%, p < 0,001).



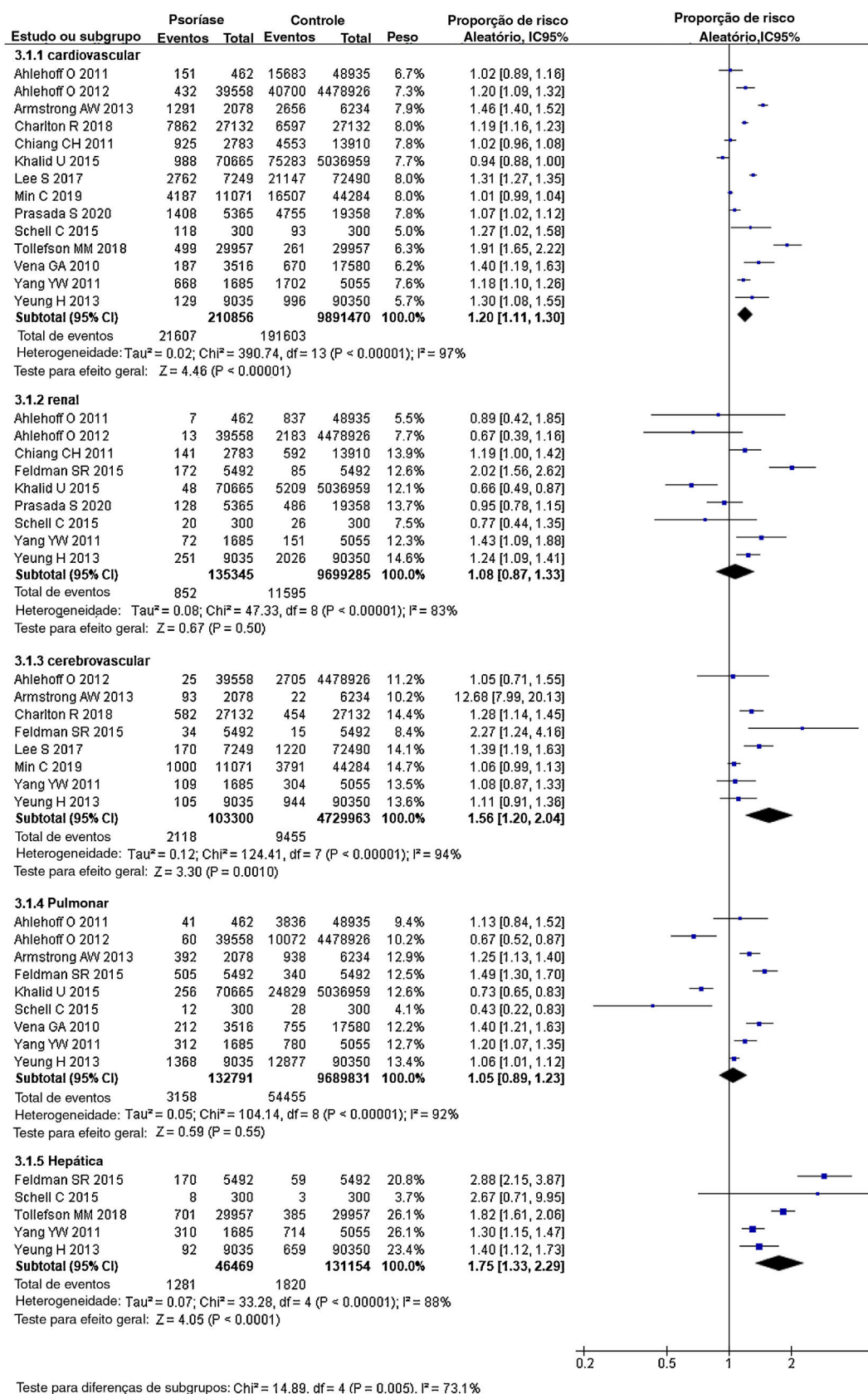
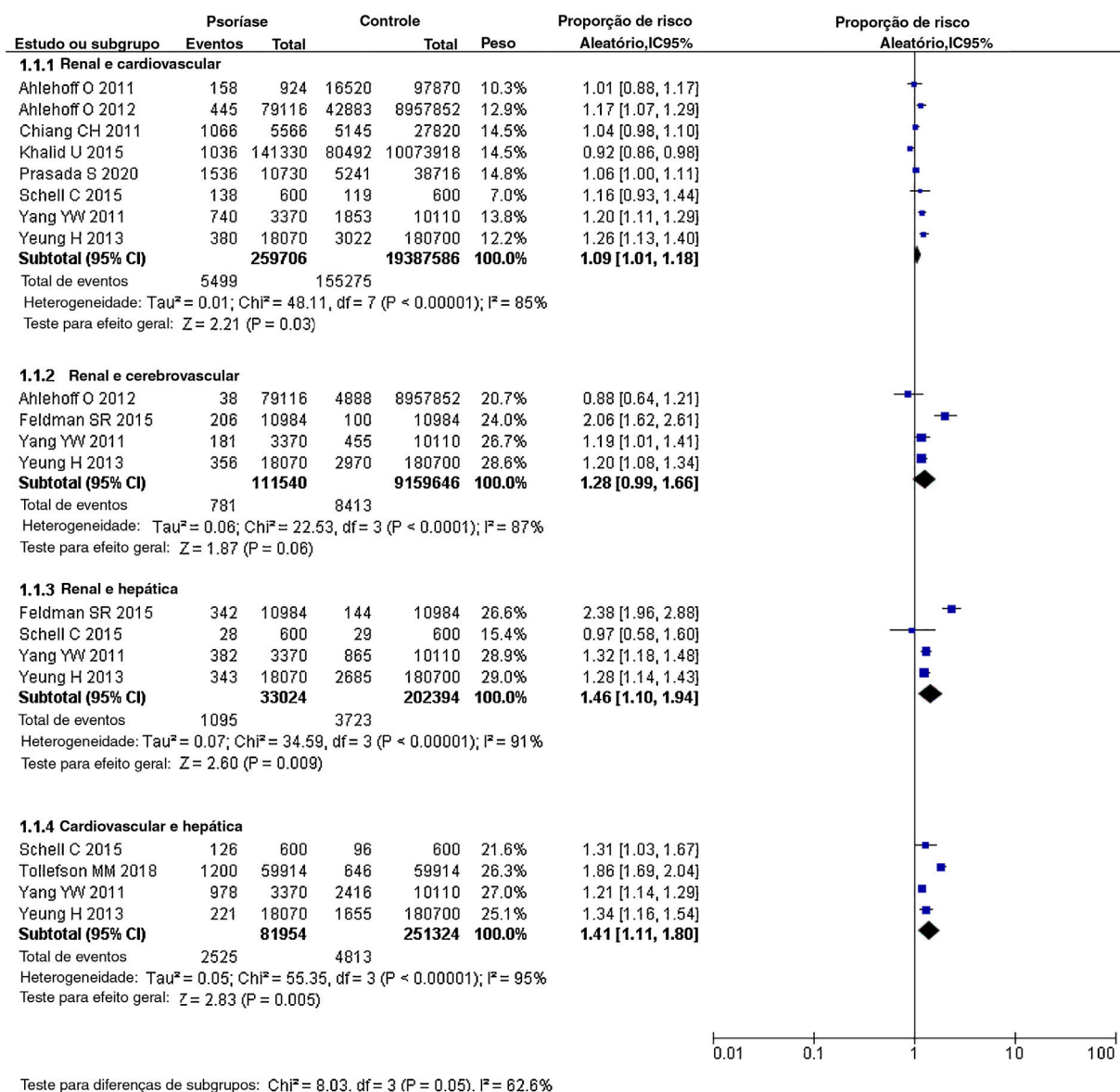


Figura 3 Gráfico *Forest Plot* de risco de comorbidade específica em pacientes com psoríase em comparação com a população geral (doenças cardiovasculares, renais, cerebrovasculares, pulmonares, hepáticas).



**Figura 4** Gráfico de *Forest plot* de risco de comorbidades coexistentes em pacientes com psoríase em comparação com a população geral.

### Riscos de comorbidades em órgãos internos na psoríase leve e moderada/grave

Havia três estudos subdividindo os pacientes com psoríase em subgrupo leve e moderado/grave.<sup>31,32,36</sup> No total, eles incluíram 97.285 pacientes com psoríase leve e 15.016 pacientes com psoríase moderada/grave. O RRA de comorbidades em órgãos internos foi de 0,61 (IC 95% 0,46-0,81, I<sup>2</sup> = 94%, p < 0,001) para psoríase leve, menor portanto do que o de pacientes com psoríase moderada/grave (fig. S1 suplementar).

### Análises de sensibilidade

A sensibilidade é um importante indicador da qualidade e heterogeneidade da literatura. Um estudo foi excluído de

cada vez para estimar o efeito no RRA. Não houve mudança óbvia nem diminuição significativa na heterogeneidade. As análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar qual estudo forneceu maior heterogeneidade aos dados pelo gráfico de Galbraith. Todos os estudos mostraram resultados estáveis e confiáveis (fig. S2 suplementar). Após avaliação cuidadosa, concluiu-se que nem todos os estudos eram sensíveis aos RRA e não podiam ser excluídos arbitrariamente. Os resultados dos escores foram avaliados pela *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* para todos os estudos incluídos na tabela 1. Todos os estudos pontuaram pelo menos 6 pontos, o que está de acordo com os requisitos para a continuação do estudo. Por outro lado, o comando *Meta* do *software* Stata foi utilizado para avaliar o impacto de um único estudo. Após a exclusão de um estudo de cada vez, o ponto de estimativas não ficou fora do IC de 95% (fig. S3 suplementar).



## Viés de publicação

O gráfico de funil foi utilizado para analisar o viés de publicação de 15 estudos. O resultado do gráfico mostrou um certo grau de viés de publicação. O método de Egger foi utilizado para verificar e quantificar o gráfico de funil. O valor de  $p$  foi verificado para determinar se havia viés de publicação. O valor  $T$  ( $p=0,854$ ) significou que não houve viés de publicação (fig. S4 suplementar).

## Qualidade dos estudos

Em relação à qualidade de todos os estudos, o escore na escala NOS variou de 6 a 8. Foi determinado que seis estudos tinham baixo risco de viés, sete estudos tinham risco médio de viés e dois tinham alto risco de viés (tabela 1).

## Análise de subgrupo

As análises de subgrupos foram conduzidas, incluindo regiões (países ocidentais vs. países asiáticos), período do estudo (até 2000 vs. após 2000) e financiamento (com vs. sem). A região pesquisada em três estudos foi a Ásia;<sup>26,27,34</sup> no restante foi o Ocidente. Os resultados mostraram os países asiáticos com RRA de 1,09 (IC 95% 0,95-1,24,  $I^2=98\%$ ,  $p < 0,001$ ) e 1,24 (IC 95% 1,12-1,37,  $I^2=98\%$ ,  $p < 0,001$ ) para os países ocidentais. O  $I^2$  foi de 55,5% e o valor de  $p$  foi de 0,13 entre os subgrupos (fig. S5 suplementar).

Dois estudos não apontaram claramente a duração do estudo,<sup>38,40</sup> e os demais foram divididos em dois grupos para discussão posterior. Os períodos de pesquisa de quatro estudos foram ao longo da década de 2000,<sup>31,33,34,36</sup> e o RRA foi de 1,04 (IC 95% 0,89-1,21,  $I^2=97\%$ ,  $p < 0,001$ ). O RRA dos estudos restantes (após 2000) foi de 1,31 (IC 95% 1,17-1,47,  $I^2=99\%$ ,  $p < 0,001$ ). O  $I^2$  foi de 82,7% e o valor de  $p$  foi de 0,02 entre os subgrupos (fig. S6 suplementar).

Houve algumas pesquisas sem financiamento,<sup>27,32</sup> enquanto o restante dos estudos foi financiado. A análise mostrou que o RRA de pesquisas não financiadas foi de 1,33 (IC 95% 1,10-1,62,  $I^2=99\%$ ,  $p < 0,001$ ), e o RRA de pesquisas financiadas foi de 1,18 (IC 95% 1,09-1,29,  $I^2=98\%$ ,  $p < 0,001$ ). O  $I^2$  foi de 18,7% e o valor de  $p$  foi de 0,27 entre os subgrupos (fig. S7 suplementar).

Esses resultados de análises de subgrupos, incluindo regiões (países ocidentais vs. asiáticos), período de estudo (até 2000 vs. após 2000) e financiamento (com vs. sem), não forneceram nenhuma fonte específica de heterogeneidade.

## Metarregressão

De acordo com as características dos estudos incluídos, novas variáveis concomitantes foram geradas após a atribuição de variáveis *dummy* de acordo com as regiões (países ocidentais vs. asiáticos), período do estudo (até 2000 vs. após 2000) e financiamento (com vs. sem). O LogRR logarítmico de RR indicador de efeito de cada estudo era variável dependente. As metarregressões foram todas realizadas ( $p > 0,05$ ), mas não houve fonte de heterogeneidade.

## Discussão

O presente estudo é a primeira metanálise de risco de comorbidades relacionadas a órgãos internos em pacientes com psoríase. Esses riscos de comorbidade em órgãos internos foram consistentes com os dados publicados anteriormente em nível de doença única. Por exemplo, estudos anteriores mostraram que pacientes com psoríase tinham um risco maior de hipertensão (OR=1,58, IC 95% 1,42-1,76),<sup>47</sup> doença renal em estágio terminal (RR=1,29, IC 95% 1,05-1,60),<sup>48</sup> acidente vascular cerebral (OR=1,08, IC 95% 1,00-1,16),<sup>49</sup> doença hepática gordurosa não alcoólica (OR=2,15, IC 95% 1,57-2,94),<sup>24</sup> e DPOC (OR=1,90, IC 95% 1,36-2,65).<sup>21</sup> Foi observado que os pacientes com psoríase tinham um risco significativamente maior de comorbidades em órgãos internos do que a população geral. Por exemplo, o RRA de comorbidade foi de 1,20 para o órgão cardiovascular geral, 1,75 para o fígado, 1,56 para o órgão cerebrovascular, 1,08 e 1,05 para o órgão renal e órgãos pulmonares, respectivamente. Em doenças cardiovasculares, hepáticas e cerebrovasculares, os riscos de comorbidades em órgãos internos na psoríase foram acentuadamente maiores do que na população geral. Embora não houvesse diferença significativa entre pacientes com psoríase e controles em relação às doenças renais e pulmonares, os resultados também podem servir de referência para pesquisas futuras. Além disso, em comparação com pacientes com psoríase leve, foi demonstrado que pacientes com psoríase moderada/grave tinham um risco acentuadamente maior de comorbidades em órgãos internos.

Estudos anteriores mostraram que pacientes com psoríase podem sofrer de duas ou mais comorbidades simultaneamente – por exemplo, insuficiência cardíaca combinada com doença renal crônica,<sup>43</sup> gota ou lesão renal aguda combinada com hipertensão, cirrose hepática ou doença cerebrovascular.<sup>44–46</sup> Para descobrir esses riscos combinados de comorbidades na psoríase, foram reunidos dados de vários órgãos internos. Observou-se que o RRA para doenças renais mais eventos cardiovasculares no mesmo paciente com psoríase era de 1,09 (IC 95% 1,01-1,18), 1,28 (IC 95% 0,99-1,66) para doenças renais mais eventos cerebrovasculares, 1,46 (IC 95% 1,10-1,94) para doenças renais mais doenças hepáticas e 1,41 (IC 95% 1,11-1,80) para eventos cardiovasculares mais doenças hepáticas. Esses valores mostraram que os pacientes com psoríase tinham riscos significativamente maiores de comorbidades em múltiplos órgãos, não apenas comorbidades em um único órgão.

A fim de analisar melhor a relação entre os riscos de comorbidades em órgãos internos na psoríase e o ano do estudo e a região dos pacientes, foram comparados vários conjuntos de dados. Pelas características diversas dos anos incluídos nos estudos, o ano de 2006 foi considerado o ponto de demarcação, com base no princípio da busca da máxima similaridade. Seis grupos de dados significativos foram selecionados,<sup>27,30–32,35,37</sup> e o RRA foi de 0,23 (IC 95% 0,05-1,00,  $I^2=100\%$ ,  $p < 0,001$ ) após a fusão de dados (fig. S8 suplementar). Isso sugeriu que os pacientes com psoríase após o ano de 2006 eram mais propensos a sofrer de comorbidades em órgãos internos. Como foram incluídos

poucos estudos realizados no Oriente, três grupos combinados com as características dos estudos do Oriente foram utilizados para estudo comparativo.<sup>26,27,32-34,39</sup> Após a fusão dos dados, o RRA foi de 1,73 (IC 95% 1,07-2,77),  $I^2 = 100\%$ ,  $p < 0,001$ ; fig. S9 suplementar). O resultado sugeriu que os pacientes asiáticos com psoríase eram mais propensos a sofrer de comorbidades em órgãos internos. Essas conclusões precisam de mais estudos para confirmação adicional.

A patogênese da psoríase e comorbidades em órgãos internos pode ser mediada por certas citocinas representativas, como interleucina-17 (IL-17),<sup>50-53</sup> interleucina-23 (IL-23),<sup>54</sup> e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>55,56</sup> Elas podem chegar a qualquer local do corpo através da circulação sanguínea e podem mediar respostas inflamatórias sistêmicas na psoríase.<sup>57-61</sup> As citocinas inflamatórias atuam em cada sistema juntas ou isoladamente. Os efeitos são gerados pelo mesmo mecanismo molecular e via inflamatória imune. Essas questões precisam ser esclarecidas e ainda precisam de mais estudos. Na verdade, as citocinas envolvidas da patogênese de cada órgão interno podem ser as mesmas ou absolutamente diferentes. Pesquisas existentes mostram que a principal citocina inflamatória envolvida da psoríase com disfunções articulares ou diabetes é o TNF- $\alpha$ .<sup>62-66</sup> No entanto, a citocina na psoríase envolvendo o sistema cardiovascular pode ser a IL-17 ou IL-23.<sup>67-69</sup> Tudo isso ainda precisa de mais investigação.

O presente estudo pode fornecer referências para tratamentos clínicos eficazes. Ultimamente, a terapia com anticorpos biológicos desempenha um papel promissor no controle da morbidade e mortalidade da psoríase.<sup>70-75</sup> Se os mecanismos moleculares e as citocinas-alvo desreguladas nos órgãos internos afetados forem diferentes, então a escolha do anticorpo biológico deve ser totalmente diferente.<sup>76-80</sup> Nenhum anticorpo biológico é uma panaceia,<sup>81-84</sup> e deve-se tentar fornecer aos pacientes um plano de tratamento mais individualizado de acordo com as comorbidades em órgãos internos afetados pela psoríase.

Há várias limitações em nossa metanálise. Primeiro, há heterogeneidade. Considerou-se que a heterogeneidade era normalmente distribuída e aceitável. A heterogeneidade estatística não afetou o resultado. Observou-se que o índice de heterogeneidade na metanálise de prevalência geral sempre foi alto e estava relacionado ao grande número de objetos de estudo e à natureza dos estudos observacionais. Nesse estudo, a análise de subgrupo e metarregressão foram realizadas para tentar encontrar a fonte da heterogeneidade. Também foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios para abordar a potencial heterogeneidade. No entanto, cada estudo foi qualitativamente semelhante à análise de todas as comorbidades em órgãos internos e comorbidades em órgãos individuais. Em segundo lugar, algumas análises sistemáticas, metarregressão e análises de subgrupos não apresentaram um alto poder estatístico devido ao pequeno número de estudos incluídos. Deve-se ter cuidado ao analisar esses dados. Em terceiro lugar, o tema do presente estudo é novo e não há estudos sobre comorbidades em órgãos internos na psoríase. A abordagem PECO é diferente da expressão PECO tradicional e pode causar confusão. A população do estudo incluiu o grupo de exposição mais o grupo controle, ou seja, a População contém Exposição e Comparação. Entretanto, os resultados do presente estudo

ainda podem servir de referência para os médicos no manejo das comorbidades da psoríase.

## Conclusões

Foi demonstrado que os pacientes com psoríase têm risco aumentado de comorbidades em órgãos internos únicos e múltiplos. Isso não foi relatado anteriormente na literatura publicada. Esses resultados sugerem que deve haver controle da inflamação sistêmica no tratamento, principalmente para pacientes moderados/graves.

## Suporte financeiro

Esse estudo recebeu suporte financeiro parcial da *National Natural Science Foundation of China* (nº 81771783, 82073444).

## Contribuições dos autores

Xuemei Tang: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica; manejo dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2022.07.026](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.07.026).

## Referências

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
2. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082.
3. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983-94.
4. Furue K, Ito T, Furue M. Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- $\alpha$ /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine*. 2018;111:182-8.
5. Lima XT, Minnillo R, Spencer JM, Kimball AB. Psoriasis prevalence among the 2009 AAD National Melanoma/Skin Cancer Screening Program participants. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:680-6.
6. Enamandram M, Kimball AB. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *J Invest Dermatol*. 2013;133:287-9.
7. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:778-83.
8. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a

- systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133:377–85.
9. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 2018;9:1549.
  10. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207–11.
  11. Enamandram M, Kimball AB. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *J Invest Dermatol.* 2013;133:287–9.
  12. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1785–96.
  13. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:377–90.
  14. Oliveira MFSP, Rocha BO, Duarte VG. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90:9–20.
  15. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:393–403.
  16. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:1173–9.
  17. Kovitwanichkanont T, Chong AH, Foley P. Beyond skin deep: addressing comorbidities in psoriasis. *Med J Aust.* 2020;212:528–34.
  18. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020;323:1945–60.
  19. Casciano F, Pigatto PD, Secchiero P, Gambari R, Reali E. T-Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities. *Front Immunol.* 2018;9:1390.
  20. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Comorbidity, and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:147–51.
  21. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:656–62.
  22. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304:119–25.
  23. Upala S, Shahnawaz A, Sanguankeo A. Psoriasis increases risk of new-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Dermatolog Treat.* 2017;28:406–10.
  24. Li X, Kong L, Li F, Chen C, Xu R, Wang H, et al. Association between Psoriasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. 2015;10:e0145221.
  25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
  26. Min C, Lim H, Lim JS, Sim S, Choi HG. Increased risk of migraine in psoriatic patients: A longitudinal follow up study using a national sample cohort. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e15370.
  27. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2011;165:1037–43.
  28. Tollefson MM, Houten HK, Asante D, Yao X, Kremers HM. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2018;154:286–92.
  29. Prasada S, Rivera A, Nishtala A, Pawlowski AE, Sinha A, Bundy JD, et al. Differential Associations of Chronic Inflammatory Diseases With Incident Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2020;8:489–98.
  30. Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J, Olesen JB, Charlott M, Skov L, et al. Prognosis following first-time myocardial infarction in psoriatic patients: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011;270:237–44.
  31. Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Charlott M, Olesen JB, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J.* 2012;33:2054–64.
  32. Armstrong AW, Azizi S, Wu J, Harskamp CT, Farrow J, Johnson MAN, et al. Psoriasis, electrocardiographic characteristics, and incidence of atrial fibrillation. *Arch Dermatol Res.* 2013;305:891–7.
  33. Charlton R, Green A, Shaddick G, Snowball J, Nightingale A, Tillet W, et al. Risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in an incident cohort of people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:144–8.
  34. Chiang CH, Huang CC, Chan WL, Huang PH, Chen YC, Chen TJ, et al. Psoriasis and increased risk of ischemic stroke in Taiwan: a nationwide study. *J Dermatol.* 2012;39:279–81.
  35. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH. Economic and Comorbidity Burden Among Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21:874–88.
  36. Khalid U, Ahlehoff O, Gislason GH, Skov L, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Increased risk of aortic valve stenosis in psoriatic patients: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36:2177–83.
  37. Lee S, Xie L, Wang Y, Vaidya N, Baser O. Comorbidity and economic burden among moderate-to-severe psoriasis and/or psoriatic arthritis patients in the US Department of Defense population. *J Med Econ.* 2018;21:564–70.
  38. Schell C, Schleich R, Walker F, Yazdi AS, Lerche H, Röcken M, et al. Restless legs syndrome in psoriasis: an unexpected comorbidity. *Eur J Dermatol.* 2015;25:255–60.
  39. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol.* 2010;20:593–8.
  40. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173–9.
  41. Wild J, Hobohm L, Münzel T, Wenzel P, Steinbrink K, Karbach S, et al. Psoriasis and Its Impact on In-Hospital Outcome in Patients Hospitalized with Acute Kidney Injury. *J Clin Med.* 2020;9:3004.
  42. Conti A, Giovannini L, Mandel VD, Odorici G, Lasagni C, Bigli L, et al. Chronic kidney disease in psoriasis: a cohort study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18:438–45.
  43. Tokuyama M, Shimizu T, Yamada T, Kondoh A, Mabuchi T. Case of psoriasis vulgaris with atrial fibrillation, heart failure and chronic kidney disease which were found accidentally through blood examination during apremilast treatment. *J Dermatol.* 2019;46:e239–40.
  44. Hu SC, Lin CL, Tu HP. Association between psoriasis, psoriatic arthritis and gout: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:560–7.
  45. AlJohani R, Polachek A, Ye JY, Chandran V, Gladman DD. Characteristic and Outcome of Psoriatic Arthritis Patients with Hyperuricemia. *J Rheumatol.* 2018;45:213–7.
  46. Romero-Pérez D, Belinchón-Romero I, Bellot P, Francés R, Marco F, Ramos-Rincón JM. Nonalcoholic fatty liver disease puts psoriatic patients at greater cardiovascular risk, Australas J. Dermatol. 2019;60:e304–10.

47. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31:433–42.
48. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018;50:1277–83.
49. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:943–50.
50. Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, Gori T, Kaya Z, Thaci D, et al. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol*. 2020;10:3096.
51. Hugh J, Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:168–77.
52. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323.
53. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55:379–90.
54. Dolgin E. New anti-IL-23 drugs raise hopes for psoriasis plaque clearance. *Nat Biotechnol*. 2016;34:1218–9.
55. Campanati A, Paolinelli M, Diotallevi F, Martina E, Molinelli E, Offidani A. Pharmacodynamics OF TNF  $\alpha$  inhibitors for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15:913–25.
56. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117:244–79.
57. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182:840–8.
58. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in psoriatic patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:345–52.
59. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020;11:117.
60. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000062.
61. Raaby L, Ahlehoff O, Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: updating the evidence. *Arch Dermatol Res*. 2017;309:225–8.
62. Braun J, Sieper J. Role of novel biological therapies in psoriatic arthritis: effects on joints and skin. *BioDrugs*. 2003;17:187–99.
63. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Impact of treatment with TNF antagonists on total cholesterol in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1167–72.
64. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. TNF-alpha inhibitors for the six treatment targets of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:1303–12.
65. Wang C, Guan Y, Yang J. Cytokines in the Progression of Pancreatic  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:515136.
66. Wilcox NS, Rui J, Hebrook M, Herold KC. Life and death of  $\beta$  cells in Type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016;71:51–8.
67. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren RB, Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1695–706.
68. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol*. 2018;9:1682.
69. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol*. 2013;34:174–81.
70. Loft ND, Vaengebjerger S, Halling AS, Skov L, Egeberg A. Adverse events with IL-17 and IL-23 inhibitors for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of phase III studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1151–60.
71. Mylle S, Grine L, Speeckaert R, Lambert JLW, Geel N. Targeting the IL-23/IL-17 Pathway in Psoriasis: the Search for the Good, the Bad and the Ugly. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:625–37.
72. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1111–9.
73. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:645–53.
74. Kim J, Krueger JG. Highly Effective New Treatments for Psoriasis Target the IL-23/Type 17 T Cell Autoimmune Axis. *Annu Rev Med*. 2017;68:255–69.
75. Canavan TN, Elmets CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski BE. Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17:33–47.
76. Loft N, Halling AS, Egeberg A, Skov L. Efficacy of a second interleukin 17 inhibitor in psoriatic patients: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:130–8.
77. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:141–50.
78. Conrad C, Gilliet M, Psoriasis: From Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:102–13.
79. Boehncke WH, Brembilla NC. Unmet Needs in the Field of Psoriasis: Pathogenesis and Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55:295–311.
80. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:27–40.
81. Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, Botella R, Carrascosa JM, González-Parra E, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:2058–73.
82. Boehncke WH, Boehncke S, Schön MP. Managing comorbid disease in psoriatic patients. *BMJ*. 2010;340:b5666.
83. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:43–53.
84. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol*. 2015;42:1767–80.