



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Paula Hitomi Sakiyama

**Avaliação de doenças de pele, ansiedade,
depressão e qualidade do sono em mulheres com
endometriose: um estudo transversal**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *campus* de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

**Botucatu
2023**

Paula Hitomi Sakiyama

**Avaliação de doenças de pele, ansiedade, depressão e
qualidade do sono em mulheres com endometriose: um
estudo transversal**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, *campus* de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Sakiyama, Paula Hitomi.

Avaliação de doenças de pele, ansiedade, depressão e qualidade do sono em mulheres com endometriose : um estudo transversal / Paula Hitomi Sakiyama. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Hélio Amante Miot

Capes: 40101029

1. Ansiedade. 2. Depressão. 3. Pele -Doenças. 4. Endometriose. 5. Sono.

Palavras-chave: Ansiedade; Depressão; Doenças de pele; Endometriose; Sono.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	5
AGRADECIMENTOS	6
LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
1.1 Endometriose.....	11
1.1.1 Introdução.....	11
1.1.2 Epidemiologia.....	12
1.1.3 Patogênese e fisiopatologia.....	13
1.1.4 Apresentação clínica.....	19
1.1.5 Diagnóstico.....	21
1.1.6 Tratamento.....	24
1.1.7 Condições associadas.....	25
1.2 Endometriose e as doenças de pele	26
1.3 Endometriose, doenças de pele, ansiedade, depressão e qualidade do sono	28
1.3.1 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).....	32
1.3.2 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI).....	34
1.4 Referências.....	35
2. OBJETIVOS	40
3. MANUSCRITO	41
4. CONCLUSÃO	59
5. PERSPECTIVAS.....	60
ANEXO 1: Parecer do comitê de ética em pesquisa	61
ANEXO 2: Questionário padrão (casos)	64
ANEXO 3: Questionário padrão (controles).....	72
ANEXO 4: Termo de consentimento livre e esclarecido (casos)	79
ANEXO 5: Termo de consentimento livre e esclarecido (controles)	81
ANEXO 6: Declaração de alteração do título em projeto de pesquisa	83
ANEXO 7: Produção científica durante o mestrado	84

DEDICATÓRIA

A Deus,

Por todas as bênçãos concedidas e por iluminar o meu caminho.

Aos meus pais, Ricardo e Nair,

Pelo amor incondicional. Por toda dedicação e esforços para a minha formação profissional e pessoal. Por serem o meu porto seguro e os meus maiores exemplos.

Ao meu noivo, Ricardo,

Por ser o meu parceiro de estudos, de trabalho e da vida. Por acreditar em meus projetos e me ajudar a realizá-los.

A minha família e amigos,

Pelo carinho e apoio. Por sempre me incentivarem a correr atrás dos meus sonhos e se alegrarem com cada conquista.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hélio Amante Miot,

Pela confiança e grande oportunidade de realizar esse projeto. Por toda dedicação e ensinamentos generosamente compartilhados. Por estimular o raciocínio crítico e a busca por conhecimento em cada conversa. Agradeço pela constante atenção e empenho com nossa pesquisa. Por ser um exemplo de dermatologista, professor e pesquisador, uma inspiração.

Ao Prof. Dr. Caio Cesar Silva de Castro,

Pela enorme contribuição na minha formação desde a graduação e residência médica, um exemplo a ser seguido. Por me incentivar, apontar os caminhos e oportunizar a realização desse projeto. Pelo apoio durante esse trabalho. Agradeço por sempre estar disponível para ajudar, dar bons conselhos e dividir conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Aos participantes voluntários do estudo, que acreditaram na ciência e doaram o seu tempo e atenção para colaborar com essa pesquisa.

Aos colaboradores do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, especialmente aos funcionários, alunos, residentes e docentes do Serviço de Ginecologia, pela solicitude e paciência durante a coleta de dados.

À Dra. Cristiane Gobo, pela abertura do Serviço de Ginecologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná para o levantamento de dados presenciais e por apoiar esse projeto.

À Dra. Taciana Rymsza, pela cordialidade durante todas as semanas que me recebeu no ambulatório de ginecologia e pelo auxílio no recrutamento das pacientes.

Ao Serviço de Dermatologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Agradeço especialmente o Dr. Hirofumi Uyeda, por permitir a realização dessa pesquisa, pelo acolhimento em Cascavel e por todas as oportunidades que me ofereceu.

Aos meus queridos alunos do Curso de Medicina, por me motivarem diariamente a estudar e me aperfeiçoar.

Ao Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Curitiba, pela contribuição na minha formação durante a graduação e residência médica. Agradeço também pelo oportunidade de conhecer tantas pessoas especiais durante esses anos.

À Dra. Helena Zenedin Marchioro, por ser um exemplo desde a residência médica e pelo apoio nesse trabalho.

Aos colaboradores da Pós-Graduação em Patologia, especialmente à secretária Vânia Soler, pela prestatividade e ajuda em todos os momentos de dúvidas.

À banca da qualificação, Prof. Dra. Anna Carolina Miola e Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt, pela atenção e valiosas considerações para o texto.

À banca da defesa, Prof. Dr. Paulo Ricardo Criado e Prof. Dra. Anna Carolina Miola, por aceitarem o convite e gentilmente cederem o seu tempo, experiência e conhecimento para contribuir com a minha formação.

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

17 β HSD2 – 17 beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2

AA – alopecia areata

APso – artrite psoriásica

CRH – do inglês *corticotropin-releasing hormone*: hormônio liberador de corticotrofina

DA – dermatite atópica

DIE – do inglês *deep infiltrating endometriosis*: endometriose profunda infiltrativa

EC – do inglês *endometriotic cyst*: cisto endometriótico

ERK – do inglês *extracellular signal-regulated kinase*: quinases reguladas por sinal extracelular

ERO – espécies reativas de oxigênio

ER β – do inglês *estrogen receptor beta*: receptor de estrogênio beta

GnRH – do inglês *gonadotropin-releasing hormone*: hormônio liberador de gonadotrofina

HADS – do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

HADS-A – do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, subescala para ansiedade

HADS-D – do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, subescala para depressão

HR – do inglês *hazard ratio*: taxa de risco

HRa – do inglês *adjusted hazard ratio*: taxa de risco ajustada

IC95% – intervalo de confiança de 95%

ICAM1 – do inglês *intercellular adhesion molecule 1*: molécula de adesão intercelular 1

IFN – interferon

IGF1 – do inglês *insulin-like growth factor 1*: fator de crescimento semelhante à insulina 1

IL – interleucina

JNK – do inglês *jun n-terminal kinases*: jun n-terminal kinases

MAP – do inglês *mitogen-activated protein*: proteína ativada por mitógeno

NF- κ B – do inglês *nuclear factor kappa B*: fator nuclear kappa B

NK – do inglês *natural killer*: assassinas naturais

OR – do inglês *odds ratio*: razão de probabilidade

p.ex. – por exemplo

PDGF – do inglês *platelet-derived growth factor*: fator de crescimento derivado de plaquetas

PSQI – do inglês *Pittsburgh Sleep Quality Index*: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

PTPN22 – do inglês *protein tyrosine phosphatase non-teceptor type 22*: proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22

RP – razão de prevalência

SE – do inglês *superficial endometriosis*: endometriose superficial

SNC – sistema nervoso central

SNPs – do inglês *single nucleotide polymorphisms*: polimorfismos de nucleotídeo único

StAR – do inglês *steroidogenic acute regulatory protein*: proteína reguladora aguda esteroidogênica

TNF α – do inglês *tumor necrosis factor alpha*: fator de necrose tumoral alfa

UC – urticária crônica

UNIOESTE – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

VEGF – do inglês *vascular endothelial growth factor*: fator de crescimento endotelial vascular

RESUMO

Fundamentos: Endometriose é uma doença crônica estrogênio-dependente, na qual, apesar da patogênese incerta, há envolvimento do sistema imunológico e resposta inflamatória. A pele, da mesma forma, apresenta doenças em que aspectos imunológicos, inflamatórios e hormonais estão envolvidos. Apesar dos possíveis fatores fisiopatológicos em comum, há poucos estudos que avaliam a coexistência de endometriose e dermatoses inflamatórias. As contingências crônicas ligadas à endometriose e às dermatoses associam-se com distúrbios afetivos e do sono, e, atualmente, discute-se também uma interação bidirecional entre esses elementos.

Objetivo: Avaliar as prevalências de doenças de pele, ansiedade, depressão e prejuízo da qualidade do sono em portadores de endometriose, comparadas às de pessoas sem a doença.

Métodos: Estudo transversal, no qual foram incluídas 835 pessoas com endometriose (diagnóstico confirmado por ginecologista), recrutadas a partir de grupos no *Facebook* e em um ambulatório de ginecologia, e 309 mulheres sem a doença (controles). Os participantes foram interrogados sobre a presença de doenças de pele (autorreferidas na amostra *online* e confirmadas por exame físico na amostra presencial de casos e de controles sem a doença) e responderam a questões sobre aspectos demográficos, clínicos, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). Variáveis quantitativas foram representadas pelas médias e desvios-padrão, e comparadas pelo teste t de Student, e as qualitativas pelo seu percentual e intervalo de confiança de 95% (IC95%), sendo comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson, teste exato de Fisher, ou qui-quadrado de tendência. A dimensão do efeito das associações entre as variáveis foi estimada pela razão de prevalências (RP), e seu IC95%, estimado por um modelo linear generalizado (regressão de Poisson), ajustado pela idade, composição corporal, cor de pele e escolaridade. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: A maior parte da amostra de endometriose foi composta por pessoas entre 31 e 40 anos, brancas, que ingressaram no ensino superior e de composição corporal normal. A maioria apresentava diagnóstico da doença entre 1 e 10 anos (71,3%) e identificação inicialmente clínica (73,3%), mas 48,9% afirmou já ter realizado cirurgia (visualização direta das lesões). Identificou-se maior prevalência de urticária crônica (RP = 7,5; IC95% = 1,8–31,1), alopecia areata (RP = 4,6; IC95% = 1,4–15,2) e psoríase (RP = 4,8; IC95% = 1,2–19,5), assim como de escores altos de ansiedade (RP = 1,9; IC95% = 1,7–2,2), depressão (RP = 2,2; IC95% = 1,8–2,6), e má qualidade de sono (RP = 1,7; IC95% = 1,5–1,9), no grupo com endometriose, comparado com os controles.

Conclusões: Urticária crônica, alopecia areata, psoríase, ansiedade, depressão e sono de má qualidade são mais prevalentes em portadores de endometriose, quando comparados aos controles sem a doença.

Palavras-chave: Endometriose, Inflamação, Citocinas, Autoimunidade, Doenças autoimunes, Doenças De Pele, Urticária, Alopecia Areata, Psoríase, Ansiedade, Depressão, Sono.

ABSTRACT

Background: Endometriosis is a chronic estrogen-dependent disease, in which, regardless of the uncertain pathogenesis, there is involvement of the immune system and inflammatory response. The skin, likewise, presents diseases in which immunological, inflammatory and hormonal aspects are involved. Despite the possible pathophysiological factors in common, there are few studies that evaluate the coexistence of endometriosis and inflammatory dermatoses. Chronic contingencies linked to endometriosis and dermatoses can result in affective and sleep disorders, and a bidirectional interaction between these elements is currently also being discussed.

Objective: To evaluate the prevalence of skin diseases, anxiety, depression and impaired sleep quality in patients with endometriosis, compared to people without the disease.

Methods: Cross-sectional study, which included 835 people with endometriosis (diagnosis confirmed by a gynecologist), recruited from Facebook groups and a gynecology outpatient clinic, and 309 women without the disease (controls). Participants were asked about the presence of skin diseases (self-reported in the online sample and confirmed by physical examination in the face-to-face sample of cases and controls without the disease) and answered questions about demographic and clinical aspects, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Quantitative variables were represented by means and standard deviations, and compared by Student's *t* test, and qualitative variables by their percentage and 95% confidence interval (95%CI), being compared by Pearson's chi-square test, exact test Fisher's, or trend chi-square. The dimension of the effect of the associations between the variables was estimated by the prevalence ratio (PR), and its 95%CI, estimated by a generalized linear model (Poisson regression), adjusted for age, body composition, skin color and education. The value of $p < 0,05$ was considered statistically significant.

Results: Most of the endometriosis sample consisted of people between 31 and 40 years old, white, who had entered higher education and had normal body composition. Most had been diagnosed with the disease between 1 and 10 years ago (71,3%) and initially clinically identified (73,3%), but 48,9% said they had already undergone surgery (direct visualization of the lesions). There was a higher prevalence of chronic urticaria (PR = 7,5; 95%CI = 1,8–31,1), alopecia areata (PR = 4,6; 95%CI = 1,4–15,2) and psoriasis (PR = 4,8; 95%CI = 1,2–19,5), as well as high anxiety scores (PR = 1,9; 95%CI = 1,7–2,2), depression (PR = 2,2; 95%CI = 1,8–2,6), and poor sleep quality (PR = 1,7; 95%CI = 1,5–1,9), in the group with endometriosis, compared to controls.

Conclusions: Chronic urticaria, alopecia areata, psoriasis, anxiety, depression and poor sleep are more prevalent in patients with endometriosis, compared to the group without the disease.

Keywords: Endometriosis, Inflammation, Cytokines, Autoimmunity, Autoimmune Diseases, Skin Diseases, Urticaria, Alopecia Areata, Psoriasis, Anxiety, Depression, Sleep.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. ENDOMETRIOSE

1.1.1 Introdução

Endometriose é uma doença inflamatória crônica, estrogênio-dependente, definida pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina com predomínio, mas não exclusivo, no compartimento pélvico, incluindo os ovários, ligamentos, superfícies peritoneais, bexiga e intestino. A sua caracterização, no entanto, não contempla a natureza complexa e multissistêmica da doença.^{1,2}

Há descrições seculares compatíveis com a afecção, mas os dados histopatológicos mais concretos foram reportados na segunda metade do século XIX por Von Rokitansky e os fatores etiopatogênicos no início do século XX por Sampson.^{3,4} A teoria da menstruação retrógrada é a mais importante para explicar a sua origem, mas há diversos fatores envolvidos, incluindo alterações endócrinas, inflamatórias e imunológicas em pessoas geneticamente suscetíveis.^{1,2}

Embora seja uma afecção benigna, o tecido endometrial ectópico e a inflamação consequente podem provocar dor crônica e infertilidade, dentre outros sintomas, que podem ser mínimos ou gravemente debilitantes. Dessa forma, cursa com grande comprometimento da qualidade de vida das pessoas afetadas pelo seu impacto físico e psicológico, assim como uma alta carga para os sistemas de saúde e atividades socioeconômicas.^{1,5} Os custos associados à endometriose são comparáveis aos de outras doenças crônicas, como doença de Crohn, artrite reumatoide e diabetes tipo 2.⁶

A conscientização pública e profissional sobre a endometriose ainda é baixa, apesar da sua importância e crescente prevalência. No entanto, nos últimos anos estudos estão sendo realizados com o objetivo de esclarecer essa enigmática entidade, buscando um maior conhecimento sobre os diferentes mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos, assim como suas repercussões clínicas, comorbidades associadas e novos métodos diagnósticos e terapêuticos.

1.4 REFERÊNCIAS

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-1256.
2. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9.
3. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. Endometriosis: Ancient or modern disease? *Indian J Med Res*. 2015;141(2):236-8.
4. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14(4):422-69.
5. de Graaff AA, D'hooghe TM, Dunselman GAJ, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: Results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2677-85.
6. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, et al. The burden of endometriosis: Costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1292-9.
7. Shafrir AL, Farland L v., Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:1-15.
8. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048-79.
9. Cunha JS. Teorias da Endometriose. In: Podgaec S, Schor E, Ribeiro PA. *Coleção Febrasgo - Endometriose*. 2ª edição. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2020:15-20.
10. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol: Mechanisms of Disease*. 2020;15:71-95.
11. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261-75.
12. Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018;24(9):748-62.
13. Du Y, Liu X, Guo SW. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum Reprod*. 2017;32(4):794-810.
14. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: Hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):406-418.
15. Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615.
16. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, et al. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:50-60.
17. McKinnon BD, Kocbek V, Nirgianakis K, Bersinger NA, Mueller MD. Kinase signalling pathways in endometriosis: Potential targets for non-hormonal therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2016;22(3):382-403.
18. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, et al. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study - Part 1. *BJOG*. 2008;115(11):1382-91.
19. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, et al. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in

women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. *J Pain*. 2016;17(1):1-13.

20. Taylor HS, Adamson GD, Diamond MP, et al. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;142(2):131-42.

21. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1-354.e12.

22. Podgaec, S. Manual de endometriose. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2014:45-73.

23. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, et al. Occult microscopic endometriosis: Undetectable by laparoscopy in normal peritoneum. *Hum Reprod*. 2014;29(3):462-72.

24. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG*. 2008;115(11):1382-91.

25. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, et al. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(5):1018-24.

26. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Endometriose. Protocolos Febrasgo-Ginecologia nº 78. São Paulo: FEBRASGO; 2021:1-7.

27. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1109-25.

28. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: Endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009.

29. Horne AW, Daniels J, Hummelshoj L, et al. Surgical removal of superficial peritoneal endometriosis for managing women with chronic pelvic pain: time for a rethink? *BJOG*. 2019;126(12):1414-6.

30. Mikuš M, Vitale SG, Ćorić M, et al. State of the art, new treatment strategies, and emerging drugs for non-hormonal treatment of endometriosis: A systematic review of randomized control trials [published online ahead of print, 2022 Oct 13]. *Gynecol Endocrinol*. 2022;1-7.

31. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2014;21(4):500-16.

32. Barbieri JS, Shin DB, Margolis DJ. Atopic dermatitis is associated with preeclampsia and endometriosis. *JID Innov*. 2022;2(4):100123.

33. Yoshii E, Yamana H, Ono S, et al. Association between allergic or autoimmune diseases and incidence of endometriosis: A nested case-control study using a health insurance claims database. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(5):e13486.

34. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the nurses' health Study II. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1279-84.

35. Fan YH, Leong PY, Chiou JY, et al. Association between endometriosis and risk of systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2021;11(1):532.

36. Greenbaum H, Weil C, Chodick G, et al. Evidence for an association between endometriosis, fibromyalgia, and autoimmune diseases. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(4):e13095.
37. Alderman MH, Yoder N, Taylor HS. The systemic effects of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):263-70.
38. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen BV, et al. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1555-9.
39. Shigesaki N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):486-503.
40. Shafir AL, Palmor MC, Fourquet J, et al. Co-occurrence of immune-mediated conditions and endometriosis among adolescents and adult women. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(1):e13404.
41. Porpora MG, Scaramuzzino S, Sangiuliano C, et al. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: A case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):356-9.
42. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 5:8-12.
43. Dreno B, Gollnick HP, Kang S, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: Implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(Suppl 4):3-11.
44. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, et al. Alopecia areata: A review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1033-1048.
45. Simakou T, Butcher JP, Reid S, et al. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun*. 2019;98:74-85.
46. Waśkiel-Burnat A, Osińska M, Salińska A, et al. The role of serum Th1, Th2, and Th17 cytokines in patients with alopecia areata: Clinical Implications. *Cells*. 2021;10(12):3397.
47. Ständer S. Atopic Dermatitis. Ropper AH, ed. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136-43.
48. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2019;96(1):2-7.
49. Mao Y, Yang C, Tang L, et al. Increased expression of T helper 17 cells and interleukin-17 in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(12):12801-9.
50. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):999-1010.
51. del Duca E, Morelli P, Bennardo L, et al. Cytokine pathways and investigational target therapies in hidradenitis suppurativa. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):1-23.
52. Shaker O, Hassan AS. Possible role of interleukin-17 in the pathogenesis of lichen planus. *Br J Dermatol*. 2012;166(6):1367-8.
53. Tziotzios C, Lee JYW, Brier T, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):789-804.
54. Hu FQ, Zhang YP, Yin J, et al. Characterization of autoantibodies and cytokines related to cutaneous lupus

erythematosus. *Lupus*. 2021;30(2):315-9.

55. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, et al. Update on melasma—Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(9):1967-88.

56. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol*. 2021;48(6):722-31.

57. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14: Suppl6:4-15.

58. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: The role of infiltrating cells. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2195-208.

59. Hide M, Kaplan AP. Concise update on the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria (CSU) [published online ahead of print, 2022 Sep 5]. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;S0091-6749(22)01172-1.

60. Zhou B, Li J, Liu R, et al. The role of crosstalk of immune cells in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2022;13:879754.

61. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J*. 2021;14(6):100533.

62. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(6):1819-31.

63. Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, et al. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2022;97(4):478-90.

64. Gomes IA, de Carvalho FO, de Menezes AF, et al. The role of interleukins in vitiligo: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2097-111.

65. Singh M, Kotnis A, Jadeja SD, et al. Cytokines: The yin and yang of vitiligo pathogenesis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(2):177-88.

66. Harris HR, Korkes KMN, Li T, et al. Endometriosis, psoriasis, and psoriatic arthritis: A prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2022;191(6):1050-60.

67. Tizaoui K, Kim SH, Jeong GH, et al. Association of PTPN22 1858C/T polymorphism with autoimmune diseases: A systematic review and bayesian approach. *J Clin Med*. 2019;8(3):347.

68. Chen LC, Hsu JW, Huang KL, et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. *J Affect Disord*. 2016;190:282-5.

69. Ribera M, Ros S, Madrid B, et al. Consensus statement on the psychological needs of patients with chronic inflammatory skin diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(2):102-14.

70. Kaaz K, Szepletowski JC, Matusiak Ł. Sleep quality among adult patients with chronic dermatoses. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(6):659-66.

71. Arion K, Orr NL, Noga H, et al. A quantitative analysis of sleep quality in women with endometriosis. *J Womens Health*. 2020;29(9):1209-15.

72. Wang Y, Li B, Zhou Y, et al. Does endometriosis disturb mental health and quality of life? A systematic review

and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2021;86(4):315-35.

73. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: A cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 european countries. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):984-91.

74. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry.* 2016;6(3):283.

75. Leone Roberti Maggiore U, Bizzarri N, Scala C, et al. Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: A case-control study. *Eur J Obstet and Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:39-43.

76. Dai YX, Tai YH, Chen CC, et al. Bidirectional association between alopecia areata and sleep disorders: A population-based cohort study in Taiwan. *Sleep Med.* 2020;75:112-6.

77. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev.* 2019;99:1325-80.

78. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.

79. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, et al. Mood disorders among medical in-patients: A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD). *Rev Saúde Pública.* 1995;29(5):355-66.

80. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.

81. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.

4. CONCLUSÃO

Portadores de endometriose apresentaram maiores prevalências de urticária crônica, alopecia areata e psoríase, quando comparados aos controles sem a doença. Esses achados reforçam o conceito de disfunção imunoinflamatória da endometriose, que poderia explicar uma via fisiopatológica concorrente, entre as doenças.

As prevalências de ansiedade, depressão e má qualidade do sono em portadores de endometriose também foram maiores que as de mulheres sem a doença, corroborando o prejuízo na qualidade de vida devido às contingências crônicas ligadas à endometriose. Estudos com desenhos específicos devem estabelecer o papel desses fatores estressores crônicos na patogênese da endometriose.

A maior parte da amostra de endometriose foi composta por pessoas entre 31 e 40 anos, brancas, que ingressaram no ensino superior e de composição corporal normal. A maioria apresentava diagnóstico da doença entre 1 e 10 anos e identificação inicialmente clínica, mas 48,9% afirmou já ter realizado cirurgia, o que permite a visualização direta das lesões.