



**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 |
| <i>ABSTRACT</i> | 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 pela 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-receptor 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.

1.1.2 Epidemiologia

A endometriose afeta predominantemente pessoas do sexo feminino, independente da identidade de gênero, em idade reprodutiva, embora haja descrições na pré-menarca e na pós-menopausa.^{1,2} Estima-se uma prevalência de 5% das mulheres, acometendo 10% das mulheres em idade fértil. A prevalência muda de acordo com a população estudada, variando de 2–11% em assintomáticas, 5–21% em pacientes hospitalizadas por dor pélvica e 5–50% entre mulheres com queixa de infertilidade. Já em adolescentes sintomáticas, varia de 49% para aquelas com dor pélvica crônica a 75% nos casos de dor que não respondem ao tratamento.⁷

No entanto, a verdadeira prevalência é incerta, já que, classicamente, o diagnóstico definitivo da endometriose requer a visualização cirúrgica direta das lesões, um método invasivo e muitas vezes não disponível, o que resulta em subdiagnóstico ou atraso na sua identificação.¹ Assim, vale destacar que o entendimento das características populacionais, fatores de risco e manifestações clínicas da endometriose limita-se aos dados de pacientes nas quais a doença é diagnosticada com sucesso, o que habitualmente ocorre quando há maior acesso aos serviços de saúde, podendo representar um viés de detecção.

A história natural da endometriose permanece desconhecida, mas evidências emergentes sugerem que existam janelas críticas de exposição e desenvolvimento. Os prováveis fatores de risco incluem: história familiar, baixo peso ao nascer, tamanho pequeno para a idade gestacional, malformações müllerianas, menarca precoce, baixo índice de massa corporal, ciclos menstruais curtos, aumento do fluxo menstrual e nuliparidade.^{1,7}

O aumento da prevalência observada nos últimos anos é atribuído à tendência observada entre as mulheres de uma maior quantidade de ciclos menstruais durante a vida devido a menarcas mais precoces e um número menor de gestações e, conseqüentemente, mais ciclos ovulatórios, aumentando o risco de implantação de endométrio retrógrado nos tecidos pélvicos, sendo considerada, portanto, uma doença moderna.⁸

1.1.3 Patogênese e fisiopatologia

A exata patogênese da endometriose ainda não foi estabelecida; contudo, existem diversas teorias sobre sua origem, dentre elas a da menstruação retrógrada, a da metaplasia celômica (o epitélio que reveste os órgãos abdominais) e a das metástases linfáticas e vasculares (Figura 1).^{1,2,9} Porém, nenhuma delas, isoladamente, consegue explicar as diferentes apresentações e características patológicas da doença.

A hipótese apoiada pelos estudos mais robustos é baseada no fenômeno da menstruação retrógrada, que propõe a disseminação pélvica de células endometriais através das tubas uterinas, onde se aderem e invadem o mesotélio subjacente (Figura 2), com um possível papel de células tronco endometriais e células progenitoras.^{1,4,9} Esse refluxo é responsável, em parte, pelo acúmulo de lesões nas regiões gravitacionalmente dependentes da cavidade pélvica.^{1,4}

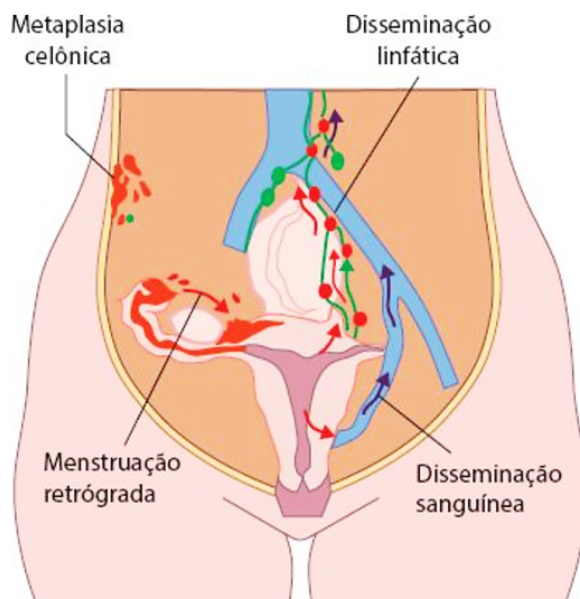


Figura 1 – Teorias da etiologia da endometriose: Menstruação retrógrada; Metaplasia celômica; Disseminação linfática; Disseminação sanguínea. Fonte: Cunha JS. Teorias da Endometriose. In: Podgaec S, Schor E, Ribeiro PA. Coleção Febrasgo - Endometriose. 2ª edição. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2020:15-20.

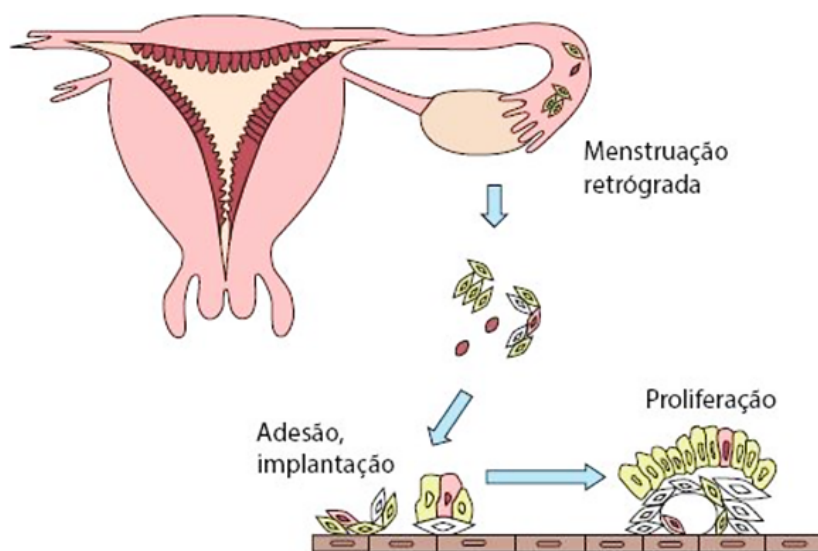


Figura 2 – Menstruação retrógrada, seguida da adesão, implantação e proliferação das células endometriais na superfície peritoneal. Fonte: Cunha JS. Teorias da Endometriose. In: Podgaec S, Schor E, Ribeiro PA. Coleção Febrasgo - Endometriose. 2ª edição. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2020:15-20.

O refluxo menstrual, no entanto, é um fenômeno comum, que ocorre em mais de 90% das mulheres, reforçando que há participação de diversos fatores interligados que vão determinar o desenvolvimento e expressão da doença. Assim, a patogênese da endometriose parece ser multifatorial, incluindo o transporte de tecido endometrial ectópico funcional do útero para outras localizações, alteração imune e inflamatória, proliferação celular e apoptose desequilibradas, sinalização endócrina aberrante e fatores genéticos.^{1,2,10,11} A figura 3 ilustra os potenciais fatores para a patogênese e fisiopatologia da endometriose.¹

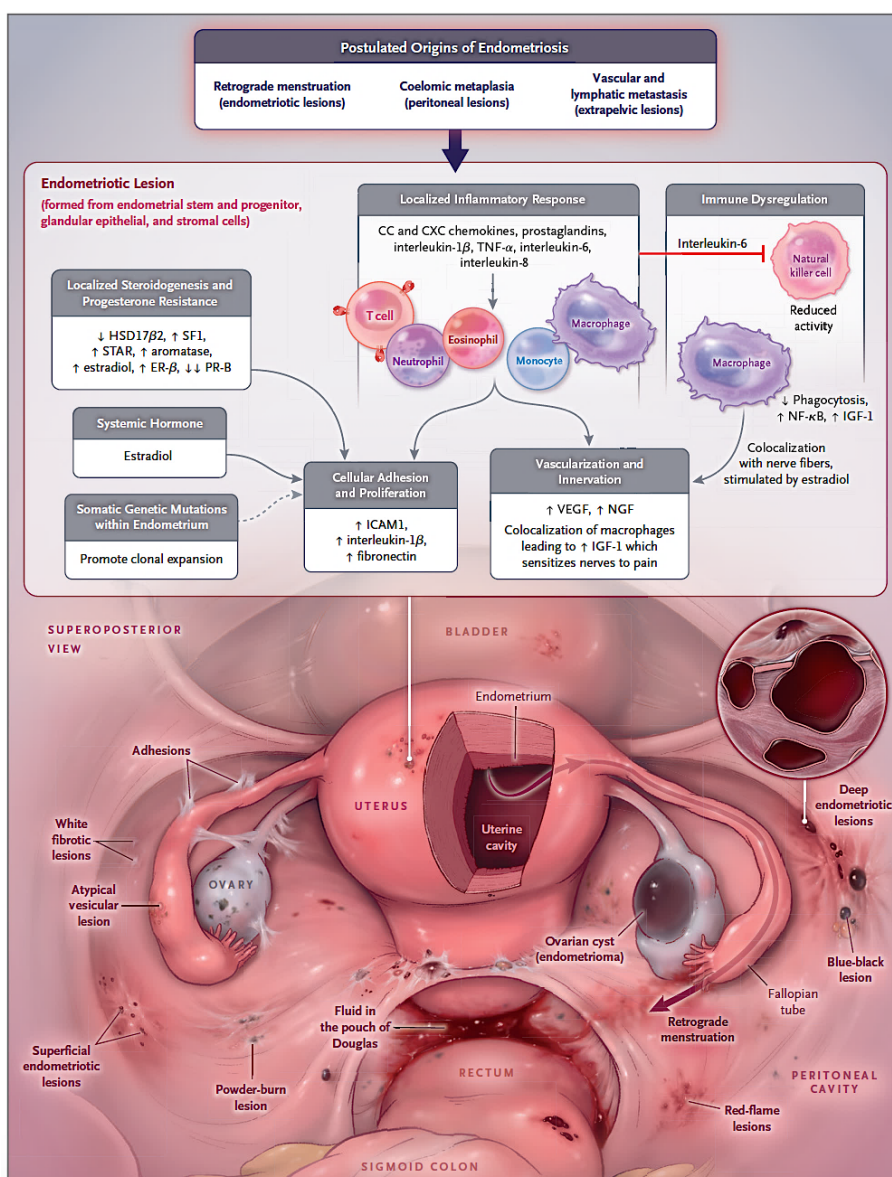


Figura 3 – Potenciais mecanismos para a patogênese e fisiopatologia da endometriose. As lesões endometrióticas são estabelecidas e mantidas através da interação de diversos mecanismos, envolvendo esteroidogênese, mutações genéticas, resposta inflamatória e desregulação imune, resultando em adesão, proliferação celular e aumento da vascularização e inervação. ER, receptor de estrogênio; PR, receptor de progesterona; HSD17β2, 17β-hidroxiesteróide desidrogenase 2; ICAM, molécula de adesão intercelular; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; NGF, fator de crescimento nervoso; SF1, fator esteroidogênico; STAR, proteína reguladora aguda esteroidogênica; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.¹ Fonte: Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382(13):1244-1256.

Apesar da patogênese incerta, o papel da inflamação e do sistema imunológico são bem estabelecidos. Já foram detectadas alterações locais e sistêmicas em diversos componentes do sistema imune inato e adaptativo, mas não está claro se a alteração imunológica inicia a endometriose ou se é uma decorrência fisiopatológica da doença.^{1,2,12} Dentre as alterações, observa-se ativação de células B e T e diminuição da ação das células natural killer (NK), que pode ser relacionada à disfunção plaquetária.¹³

Quanto às quimiocinas, há participação dos ligantes de quimiocina CC (como CCL5, CCL2 e CCL1), que tem como alvo os monócitos, células T e eosinófilos, e dos ligantes de quimiocinas CXC (como CXCL1, CXCL8, CXCL5 e CXCL12), que atraem monócitos e neutrófilos. Apesar da maior produção de quimiocinas e, conseqüentemente, aumento do recrutamento de macrófagos, observa-se diminuição da sua capacidade fagocítica.¹⁴

Os macrófagos ativados secretam citocinas, moléculas de adesão, como molécula de adesão intercelular-1 (ICAM1), e fatores de crescimento, como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).¹⁴ Dentre as citocinas ligadas à endometriose, há controvérsias na literatura, mas há descrições de aumento de interleucina (IL) 1-beta (β), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-17, IL-32, IL-33 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), dentre outras.^{10-12,15,16} A figura 4 ilustra o microambiente imune da lesão endometriótica.

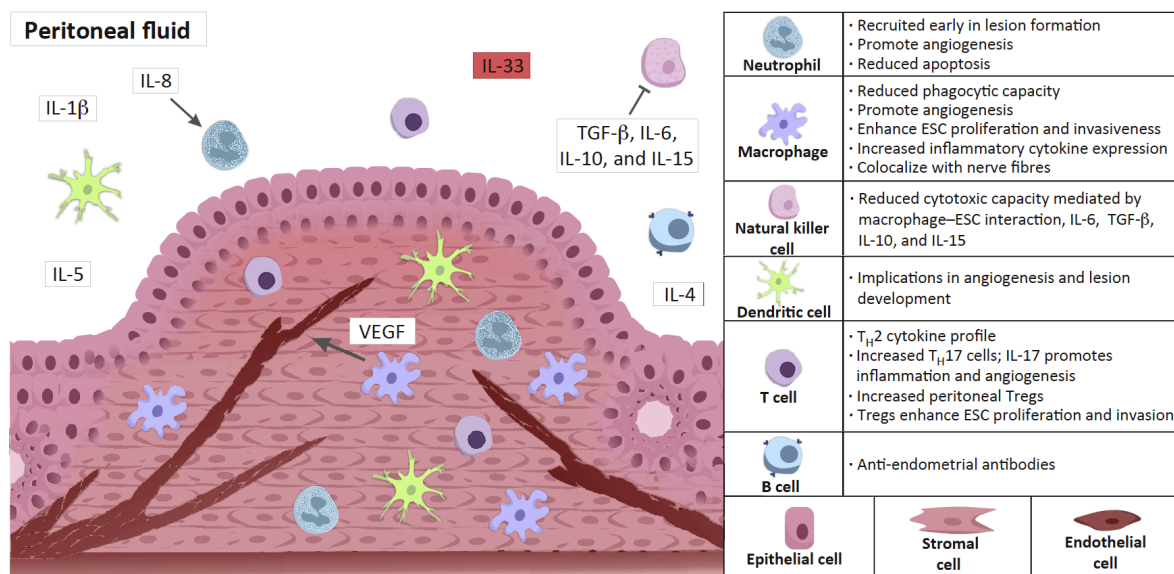


Figura 4 – Representação esquemática do microambiente imune da endometriose. As lesões endometrióticas consistem em componentes de células epiteliais, estromais e endoteliais que interagem com várias populações de células imunes. Dentro do fluido peritoneal circundante, diversas células, incluindo macrófagos, neutrófilos, células *natural killer*, células dendríticas e linfócitos B e T estão presentes em conjunto com inúmeras citocinas, fatores de crescimento angiogênicos e alarminas. ESC, célula estromal endometrial; TGF, fator transformador de crescimento; Th, T *helper*; Th2, resposta imune T *helper* tipo 2; Th17, resposta imune T *helper* tipo 17; Treg, célula T reguladora; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.¹² Fonte: Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. Trends Mol Med. 2018;24(9):748-762.

Observa-se também ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB), provavelmente devido ao microambiente inflamatório das lesões endometrióticas. O ferro, proveniente da menstruação, pode contribuir para a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e aumentar a atividade do NF-κB. Outras vias inflamatórias envolvidas são as mediadas por quinase regulada por sinal extracelular (ERK) 1 e 2, proteína ativadora de mitógeno (MAP) quinase p38 e jun N terminal quinase (JNK).¹⁷

Em relação ao desequilíbrio hormonal, o estradiol é essencial para a fixação do tecido endometrial ao peritônio, persistência das lesões, produção de substâncias inflamatórias e angiogênese. O estradiol é fornecido por hormônios sistêmicos e localmente, pelo aumento da

expressão de aromatase e da proteína regulatória aguda da esteroidogênese (StAR), e diminuição da expressão da 17 beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (17 β HSD2) pelas células endometrióticas. Além do mais, há aumento do receptor de estrogênio beta (ER β), relacionado com o crescimento das lesões, aumentando a adesão, proliferação, transição epitelial-mesenquimal e os níveis de IL1- β .^{1,8,15,16}

Em contrapartida à superprodução de estrogênio e superexpressão de receptores de estrogênio, há resistência à progesterona, apesar da produção local de grandes quantidades do hormônio, devido a uma deficiência do seu receptor nas células do estroma endometriótico.^{15,16}

A figura 5 ilustra o papel fundamental dos estrogênios na patogênese da endometriose, e a figura 6 representa as vias endócrinas e inflamatórias na endometriose assim como as suas consequências.^{15,16}

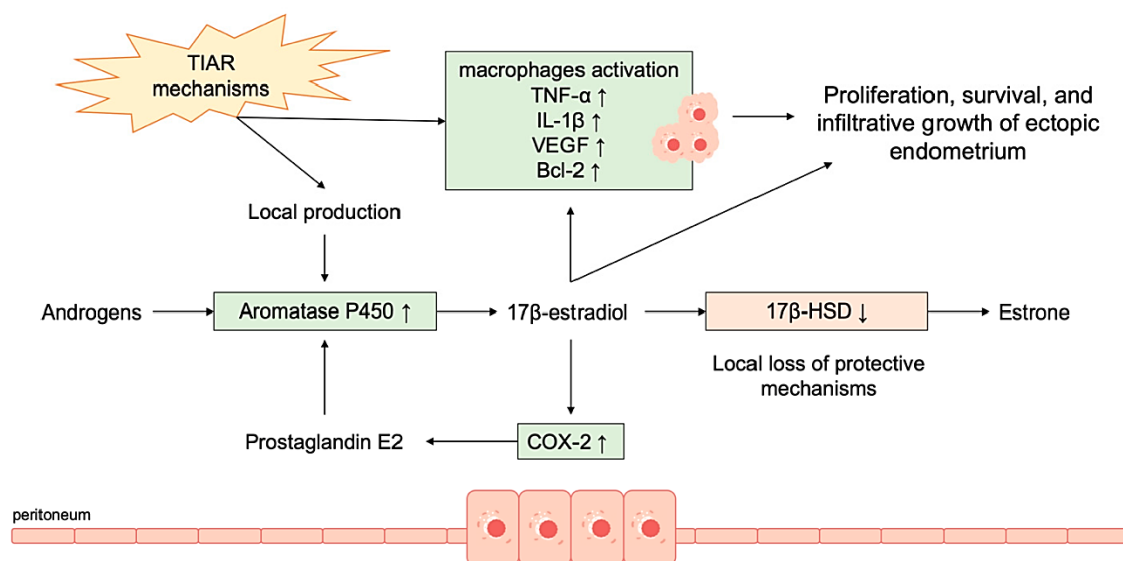


Figura 5 – Resumo dos mecanismos que destacam o papel fundamental dos estrogênios na patogênese da endometriose, resultando na proliferação, sobrevivência e crescimento do endométrio ectópico. TIAR, lesão tecidual e reparação; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; 17-HSD, 17-hidroxiesteroide desidrogenase.¹⁵ Fonte: 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.

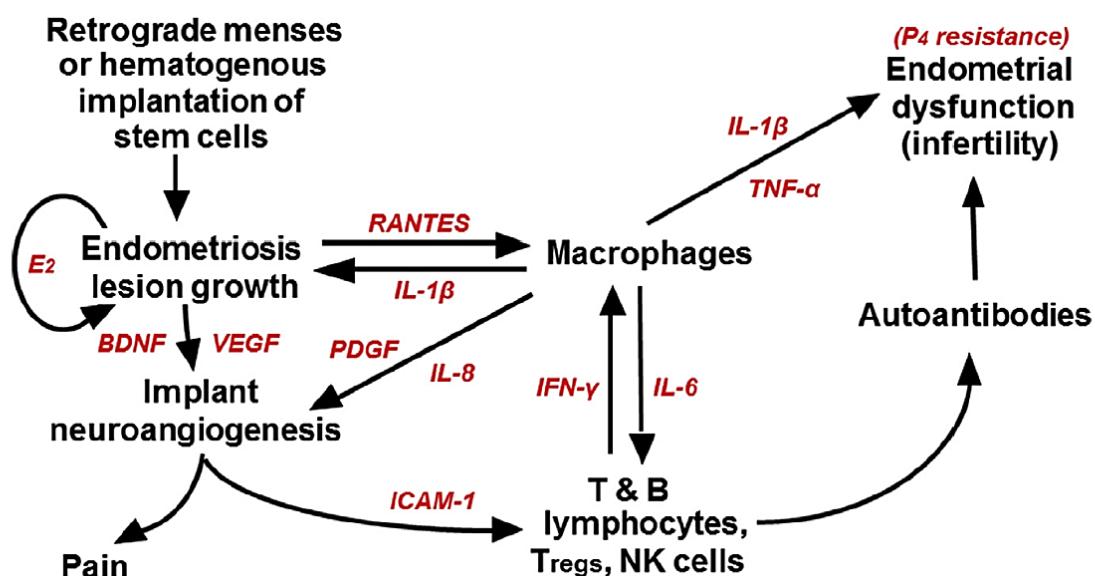


Figura 6 – Vias endócrinas e inflamações na endometriose e suas consequências - alterações imunoinflatórias envolvidas no crescimento e estabelecimento das lesões endometrióticas, resultando em dor e infertilidade. BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; E2, estradiol; ICAM-1, molécula de adesão intercelular solúvel-1; NK cells, células *natural killer*; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; P4 progesterona; RANTES, regulado na ativação, células T normais expressas e secretadas; Tregs, células T reguladoras; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.¹⁶ Fonte: 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.

1.1.4 Apresentação clínica

As manifestações da endometriose são heterogêneas, variando de lesões peritoneais superficiais, cistos ovarianos (endometrioma), nódulos com profundidade de penetração superior a 5 mm (endometriose profunda), a lesões extrapélvicas. As lesões na pelve frequentemente são acompanhadas de cicatrizes e fibrose. A figura 7 representa os diferentes tipos de endometriose.¹⁰

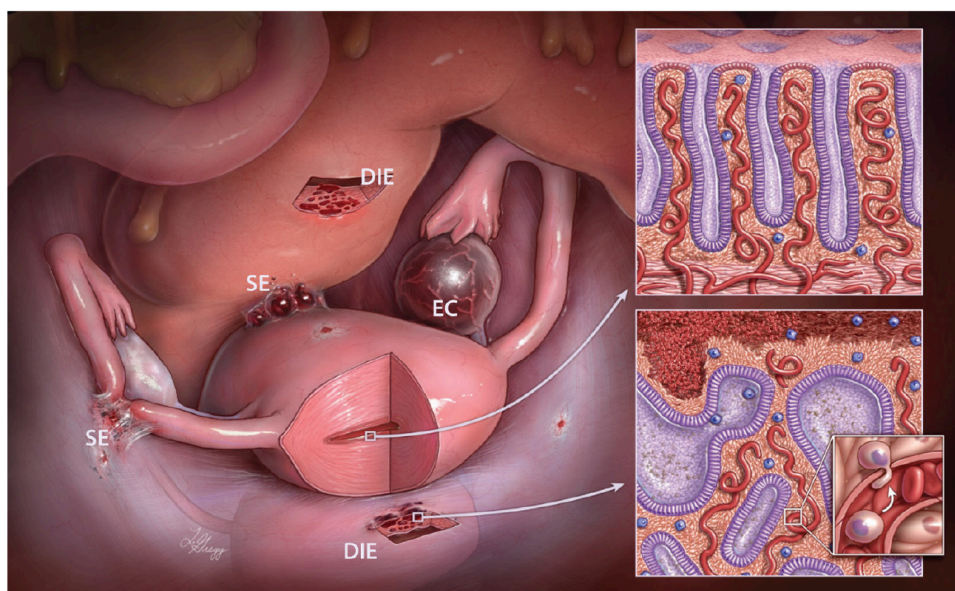


Figura 7 – Diferentes tipos de endometriose. A endometriose pode ocorrer de várias formas: infiltrativa profunda (DIE), cisto ovariano (EC) e superficial (SE). As inserções ilustram a histologia semelhante do endométrio eutópico (superior) e da endometriose (inferior), que é composta por epitélio glandular e estroma.¹⁰ Fonte: Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol: Mechanisms of Disease*. 2020;15:71-95.

Os sintomas mais comuns da endometriose incluem dismenorria, dispareunia, hipermenorria, dor pélvica crônica e infertilidade.¹⁸ Fadiga crônica, dor lombar e disfunção intestinal e vesical também são queixas reportadas, dentre outras. A dor pélvica pode ser de caráter inflamatório e/ou neuropático, caracterizada por potencial sensibilização do sistema nervoso central (SNC) que pode resultar em dor persistente, mesmo após a excisão dos implantes endometrióticos.¹⁹ A gravidade das lesões não se correlaciona com os sintomas, resposta ao tratamento ou prognóstico.¹

1.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da endometriose se dá pela visualização cirúrgica direta das lesões, idealmente por laparoscopia. Porém, estudos atuais sugerem que o diagnóstico clínico, de acordo com a história, sinais, sintomas e exames complementares, seja mais confiável do que era previamente estabelecido, além de envolver menos riscos e de amenizar os prejuízos do atraso na sua identificação.²⁰⁻²² Ademais, a visualização laparoscópica não leva em consideração a doença inflamatória microscópica no peritônio pélvico ou o tecido endometrial eutópico, que podem ser a fonte dos sintomas.²³

A precisão da avaliação clínica para o diagnóstico da endometriose varia, tendo em vista a ausência de uma padronização e a heterogeneidade dos estudos. No entanto, sabe-se que a capacidade de se reconhecer a doença de forma não cirúrgica é aprimorada quando vários fatores são combinados.²¹

Um estudo de caso-controle que avaliou o valor dos sintomas relatados por pacientes no diagnóstico de endometriose mostrou que a capacidade de identificação aumentou com o número de sintomas presentes, variando de 5,0 (IC95% = 4,4–5,7) quando há um sintoma associado, para 84,7 (IC95% 58,8–121,8) quando há sete ou mais sintomas associados.²⁴ Dados também sugerem que os achados do exame físico, associados ou não a exames de imagem, podem identificar a endometriose com alta precisão. Nesse contexto, uma pesquisa que avaliou a combinação de ultrassonografia transvaginal e exame clínico para o reconhecimento pré-cirúrgico não invasivo de endometriose pélvica revelou uma acurácia diagnóstica de 86 a 99%, dependendo da localização anatômica.²⁵

A história clínica inclui os principais sintomas e fatores de risco associados à doença, tendo em mente os possíveis diagnósticos diferenciais, como aderências pélvicas, cistos, malformações uterinas e doença inflamatória intestinal. O exame físico é útil na presença de endometriose profunda retrocervical ou vaginal, identificada como espessamentos e/ou nódulos no fundo de saco vaginal ao toque. Endometriomas ovarianos acima de 3 cm também podem ser reconhecidos por aumento do volume anexial. A ultrassonografia pélvica transvaginal e de vias urinárias e a ressonância nuclear magnética são efetivas para detecção de lesões profundas e dos

endometriomas ovarianos, mas na maioria das vezes não identifica lesões superficiais.^{22,26}

Portanto, atualmente o diagnóstico clínico e por imagens é considerado suficiente para o início da terapia e seguimento na maior parte dos casos, tendo em vista a sua maior acessibilidade e caráter não invasivo. Já a videolaparoscopia é preconizada na suspeição diagnóstica para o esclarecimento de exames de imagem normais, na presença de massa anexial ou pélvica suspeita, nos casos que não respondem adequadamente à terapêutica de primeira linha e como tratamento de casos graves.^{22,26}

Ainda não há uma padronização para o diagnóstico da endometriose, mas há algoritmos desenvolvidos com base em evidências da literatura e em experiência clínica, a fim de fornecer uma abordagem prática e unificada para auxiliar no reconhecimento clínico.²¹ A figura 8 apresenta um algoritmo para o diagnóstico clínico da endometriose, incluindo elementos importantes para a sua identificação e diferenciação com outras doenças; em geral, a anamnese e o exame físico sugerem o diagnóstico, mas a ultrassonografia transvaginal é um método amplamente disponível e de baixo custo quando esses achados não são claros.²¹

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Consistente com endometriose | 1) Avaliar a presença de sintomas | | Considerar outro diagnóstico além da endometriose* |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Dor pélvica persistente e/ou piora cíclica ou constante • Dismenorreia • Dispareunia profunda • Disquezia cíclica • Disúria cíclica • Sintomas catameniais cíclicos localizados em outros sistemas | <ul style="list-style-type: none"> • Dor intensa, amenorreia ou cólicas sem menstruação em uma adolescente podem indicar uma anomalia do trato reprodutivo • Sintomas concomitantes <ul style="list-style-type: none"> - Constipação acíclica grave e diarreia sugerem síndrome do intestino irritável - Micção dolorosa ou dor no flanco podem sugerir pedras no trato urinário - Sintomas urinários (p.ex.: hematuria, micção frequente) podem indicar cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa | |
| | 2) Revisar a história do paciente | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Infertilidade • Dismenorreia na adolescência; dor pélvica crônica atual • Laparoscopia prévia com diagnóstico • Dismenorreia não responsiva a anti-inflamatórios não esteroidais • História familiar positiva | <ul style="list-style-type: none"> • Ausência de menstruação ou outras condições obstrutivas na adolescência • História ou dor diretamente associada à cirurgia (p.ex.: aprisionamento ou lesão nervosa pós-operatória, aderências intestinais) | |
| 3) Realizar exame físico | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Nódulos em fundo de saco • Útero retrovertido • Massa consistente com endometriose • Endometrioma óbvio que é externo (visto no espécúlo ou na pele) | <ul style="list-style-type: none"> • Espasmos do assoalho pélvico • Alodinia grave ao longo do assoalho pélvico/vulva ou em outro local • Massas não consistentes com endometriose (p.ex.: miomas) | | |
| 4) Realizar/pedir exames | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Endometrioma no ultrassom • Presença de marcadores suaves (p.ex.: sinal deslizante) • Nódulos e massas | <ul style="list-style-type: none"> • Adeniose e miomas (embora estes possam estar presentes com a endometriose) | | |

* O diagnóstico alternativo indicado pelos sintomas no lado direito do gráfico pode coexistir com a endometriose e não descarta a presença de endometriose.

Figura 8 – Algoritmo para o diagnóstico clínico da endometriose.²¹ Fonte: Adaptado de 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.

1.1.6 Tratamento

O tratamento da endometriose idealmente deve ser multidisciplinar e individualizado, de acordo com a apresentação clínica, idade, planos de concepção, preferências pessoais e perfil de segurança. As opções incluem abordagem não medicamentosa, medicamentosa e/ou cirúrgica. No entanto, até o momento não há tratamento definitivo e as terapêuticas disponíveis frequentemente associam-se a efeitos adversos e raramente proporcionam alívio dos sintomas a longo prazo.^{27,28}

A preferência pela conduta conservadora não cirúrgica é embasada na etiopatogênese da endometriose, na qual as lesões mostram comportamentos diferentes e imprevisíveis, já que há casos que permanecem estáveis e outros que progridem rapidamente, independentemente da intervenção. O objetivo, em geral, é controlar a dor e tratar a infertilidade, quando presente. Porém, a abordagem das duas queixas associadas é um desafio, tendo em consideração que o bloqueio hormonal é uma boa opção para melhora da dor, mas é anticoncepcional.²²

O tratamento hormonal recomendado para a dismenorreia ou dor crônica é baseado na supressão sistêmica ou local de estrogênio e na inibição da proliferação e inflamação tecidual. Os contraceptivos orais, combinados ou com progesterona isolada, são utilizados como terapia de primeira linha. Os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) são drogas de segunda linha que também suprimem os níveis de estrogênio, mas possuem efeitos colaterais semelhantes à menopausa. Inibidores da aromatase são usados de forma *off-label* em casos não responsivos ao tratamento hormonal, mas seu uso a longo prazo é restrito devido à perda de densidade óssea e efeitos colaterais vasomotores associados.^{22,28}

A dor também é abordada com analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais. No entanto, devido à fisiologia dinâmica e complexa da dor, influenciada por fatores emocionais, hormonais, físicos e ambientais, o seu manejo deve envolver outras especialidades. Opções terapêuticas incluem o uso de ansiolíticos, antidepressivos, fisioterapia e terapia cognitivo comportamental.^{22,28}

O tratamento cirúrgico é considerado em casos de dor refratária, com o objetivo de

remover os tecidos endometrióticos e aderências. A histerectomia também é descrita como uma opção em pessoas sem desejo de concepção.^{22,26} Contudo, vale lembrar que nem sempre se observa melhora da dor após a cirurgia, especialmente em casos superficiais.²⁹ Em pacientes que desejam preservar a fertilidade, os riscos e benefícios da cirurgia devem ser levados em conta, pois ainda não se sabe se a cirurgia melhora a probabilidade de gravidez, além de afetar a reserva folicular ovariana nos casos de excisão de endometriomas.^{22,28}

Desse modo, o manejo da endometriose é um desafio, já que as terapêuticas disponíveis atualmente não são efetivas para boa parte dos pacientes ou, quando são eficazes, podem resultar em efeitos adversos ou serem contraindicadas.^{23,26} Portanto, um maior entendimento da sua patogênese é necessário para o desenvolvimento de abordagens novas e direcionadas. Há várias terapias potenciais em pesquisas pré-clínicas ou clínicas iniciais; entretanto, mais estudos são necessários para avaliar os seus benefícios, tolerabilidade, aderência e perfis de segurança.^{27,30}

1.1.7 Condições coexistentes

Evidências recentes sugerem que a endometriose está associada a um maior risco de desenvolvimento de condições crônicas, como doenças inflamatórias, doenças autoimunes, comorbidades alérgicas, doenças cardiovasculares, câncer e afecções psiquiátricas.³¹⁻⁴¹ No entanto, os mecanismos subjacentes ainda não são compreendidos e os dados das pesquisas são inconsistentes, sendo necessário mais estudos qualificados para avaliar essas coexistências, assim como a relação temporal entre as doenças, os vieses de diagnóstico e os possíveis fatores de confusão envolvidos.³¹

Uma revisão sistemática e metanálise que incluiu 26 estudos que investigaram a associação entre endometriose e doenças autoimunes mostrou relação com várias condições, mas o nível de evidência não foi elevado na maioria dos trabalhos, devido ao alto risco de viés nos desenhos dos estudos e nas análises estatísticas. Apenas cinco dos estudos avaliados forneceram dados de alta qualidade, revelando associação entre endometriose e pelo menos uma das

seguintes comorbidades autoimunes: lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, doença celíaca, esclerose múltipla ou doença inflamatória intestinal.³⁹

A confirmação e o entendimento das comorbidades coexistentes com a endometriose podem resultar em implicações importantes na prática, como diagnóstico precoce das doenças envolvidas, avaliação do impacto dos tratamentos utilizados na endometriose no desenvolvimento dessas associações e dados para pesquisas de novos alvos terapêuticos.

1.2 ENDOMETRIOSE E AS DOENÇAS DE PELE

A pele, assim como a endometriose, apresenta doenças que envolvem aspectos autoimunes, inflamatórios e hormonais, como representado no quadro 1.⁴²⁻⁶⁵ Embora a endometriose seja um dos temas mais estudados atualmente em ginecologia e de prevalência considerável, há poucos trabalhos que avaliam a sua correlação com essas dermatoses, bem como suas prevalências em pessoas com endometriose, apesar dos possíveis fatores fisiopatológicos em comum.

Quadro 1 – Doenças de pele com possível fisiopatologia em comum com a endometriose – distúrbios mais comuns, envolvendo aspectos inflamatórios e imunológicos.

| Dermatose | Citocinas inflamatórias em comum com endometriose |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Acne | IL-1- β , IL-8, IL-17, TNF α ^{42,43} |
| Alopecia areata | IL-1- β , IL-6, IL-15, IL-17, TNF α ⁴⁴⁻⁴⁶ |
| Dermatite atópica | IL-4, IL-17, IL-33 ⁴⁷⁻⁴⁹ |
| Hidradenite supurativa | IL-1- β , IL-10, IL-17, TNF α ^{50,51} |
| Líquen plano | IL-6, IL-8, IL-17, TNF α ^{52,53} |
| Lúpus eritematoso | IL-1, IL-6, IL-17, TNF α ⁵⁴ |
| Melasma | IL-1, IL-6 ⁵⁵ |
| Psoríase | IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF α ⁵⁶ |
| Rosácea | IL-6, IL-8, IL-17, TNF α ⁵⁷ |
| Urticária crônica (>6 semanas) | IL-1- β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-33, TNF α ⁵⁸⁻⁶² |
| Vitiligo | IL-1- β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-33, TNF α ^{63,65} |

Um estudo de caso-controle aninhado avaliou a relação entre doenças alérgicas e a incidência de endometriose, mostrando associação positiva com significância com alergias do tipo 1, incluindo urticária (Razão de Taxas de Incidência = 1,12; intervalo de confiança de 95% (IC95%) = 1,02–1,23). Por outro lado, não foi observado associação com dermatite atópica, o que pode ter ocorrido devido à frequência de 16–45% de formas não alérgicas de dermatite atópica, segundo os autores do trabalho.³³ Em contrapartida, um estudo de coorte retrospectivo recente, identificou associação de dermatite atópica com endometriose (*Odds Ratio* - OR) = 1,32; IC95% = 1,09–1,55).³²

Uma coorte prospectiva que avaliou a associação entre endometriose, psoríase e artrite psoriásica, identificou que a história de psoríase concomitante com artrite psoriásica foi associada a um risco duas vezes maior de desenvolvimento de endometriose (*Hazard Ratio* - HR) = 2,01; IC95% = 1,23–3,30). Entretanto, não foi observada associação de endometriose com casos de psoríase sem artrite psoriásica simultânea.⁶⁶

Devido ao caráter hereditário da endometriose, vários estudos investigam a associação

entre genes relacionados a doenças autoimunes, entre eles o gene não receptor da proteína tirosina fosfatase 22 (PTPN22). Uma revisão sistemática e abordagem bayesiana avaliou a associação do polimorfismo PTPN22 1858C/T e constatou associação notável em estudos observacionais dessa variante genética para 12 doenças relacionadas à autoimunidade, dentre elas a endometriose, o vitiligo e o lúpus eritematoso sistêmico. Em contrapartida, não pode confirmar notabilidade para oito doenças, entre elas a psoríase e a alopecia areata. Outros polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram identificados nesse gene; no entanto, mais estudos são necessários para entender os seus papéis nas doenças autoimunes.⁶⁷

1.3 ENDOMETRIOSE, DOENÇAS DE PELE, ANSIEDADE, DEPRESSÃO E QUALIDADE DO SONO

Além do impacto físico e psicológico, tanto a endometriose como as doenças de pele podem prejudicar o potencial social, profissional, acadêmico e econômico dos indivíduos afetados. Dessa forma, muitas vezes essas doenças se associam a transtornos de ansiedade, depressão e prejuízo da qualidade do sono. Além disso, observa-se que muitas doenças imunológicas e/ou inflamatórias crônicas podem ser exacerbadas por esses fatores estressores.⁶⁸⁻⁷³

Uma metanálise e revisão sistemática que avaliou a repercussão da endometriose na qualidade de vida e na saúde mental incluiu 18 estudos, envolvendo um total de 106.830 pacientes com a doença e 8.062.158 controles, sendo identificada uma maior prevalência de depressão no grupo com endometriose em comparação com os controles (OR = 1,86; IC95% = 1,63–2,13; $p < 0,001$). Com relação à ansiedade, 11 estudos foram analisados, incluindo 25.436 pacientes com endometriose e 850.856 controles, revelando também uma maior taxa de ansiedade no grupo com endometriose em relação aos controles (OR = 2,38; IC95% = 1,06–5,37; $p = 0,04$).⁷²

No que se refere à pele, um estudo transversal multicêntrico envolvendo 13 países europeus pesquisou a associação entre ansiedade, depressão e ideação suicida com vários diagnósticos dermatológicos, analisando 3.635 pacientes com doenças de pele e 1.359 controles. A ansiedade foi observada em 17,2% dos casos e 11,1% dos controles (OR = 2,18; IC95% = 1,68–2,82).

Já a depressão, estava presente em 10,1% dos casos e 4,3% dos controles (OR = 2,4; IC95% = 1,67–3,47). A ideação suicida foi relatada por 12,7% dos pacientes com doenças de pele e por 8,3% dos controles (OR = 1,94; IC95% = 1,33–2,82).⁷³

Sabe-se que o SNC influencia o sistema imunológico por meio do sistema nervoso autônomo e neuroendócrino, da mesma forma que a inflamação e o sistema imune interferem no SNC mediante a secreção de citocinas. Trabalhos recentes sobre depressão confirmam que o estresse afeta significativamente a expressão e a persistência dos sintomas em indivíduos suscetíveis com alterações imunológicas.⁷⁴

As citocinas interferem na atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e do sistema nervoso simpático/catecolaminas, os dois processos biológicos mais associados com a fisiopatologia da depressão. Os mediadores mais associados a esses processos são o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), IL-6, TNF α e interferon (IFN). A figura 9 representa o papel da rede de citocinas na depressão em conexão com o sistema imunológico, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, neurotransmissores e sistema nervoso autônomo.⁷⁴

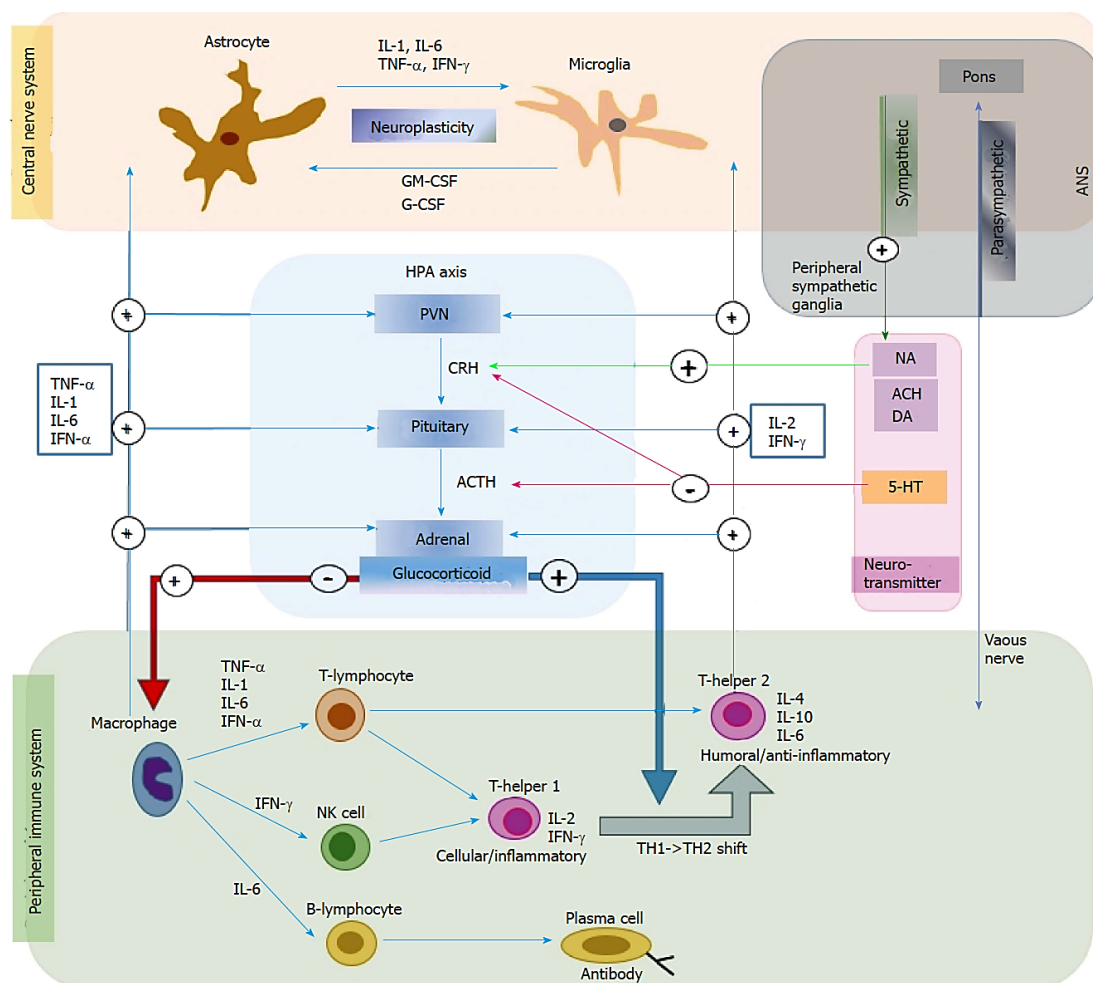


Figura 9 – O papel da rede de citocinas na depressão em conexão com o sistema imunológico, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, neurotransmissores e sistema nervoso - comunicação entre o sistema de citocinas periférico e central. 5-HT, serotonina; ACTH, acetilcolina; CRH, fator liberador de corticotropina; DA, dopamina; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; G-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos; HPA, hipotálamo-hipófise-adrenal; NA, noradrenalina; PVN, núcleo paraventricular do hipotálamo.⁷⁴ Fonte: Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? World J Psychiatry. 2016;6(3):283.

Já no que diz respeito ao sono, um estudo de caso-controle avaliou a qualidade do sono em pacientes com endometriose sintomática em fundo de saco posterior e identificou uma maior prevalência de má qualidade do sono nos casos (94/145 pacientes com endometriose, 64,8%; IC95% = 56,5–72,6%), quando comparados com os controles sem a doença (27/145 controles, 18,6%; IC95% = 12,3–24,9%; $p < 0,001$).⁷⁵

Em relação às dermatoses, diversas doenças inflamatórias crônicas estão ligadas ao sono prejudicado. Por exemplo, um estudo de coorte recente identificou que pacientes com alopecia areata tem maior risco de desenvolver apneia obstrutiva do sono (HR ajustado - HRa) = 3,80; IC95% 2,53–5,71) e insônia sem apneia (HRa = 4,20; IC 95% 3,68–4,79), em comparação aos controles, assim como a presença de distúrbio do sono aumentou o risco de desenvolvimento de alopecia areata (HRa = 4,77; IC95% 4,03–5,64).⁷⁶

Pesquisas mostram que a privação de sono pode alterar tanto aspectos endocrinológicos, como a homeostase do sistema imunológico e provocar uma resposta inflamatória, aumentando o risco para o desenvolvimento e ampliações de várias doenças crônicas. Dentre as citocinas envolvidas nos distúrbios do sono, há descrições de alterações na secreção de IL-1- β , IL-6, TNF α e IL-17 – fatores que também estão envolvidos na fisiopatologia da endometriose e de algumas dermatoses, o que reforça a importância do estudo dessas possíveis conexões. A figura 10 ilustra a associação do sistema imunológico e da inflamação com o sono.⁷⁷

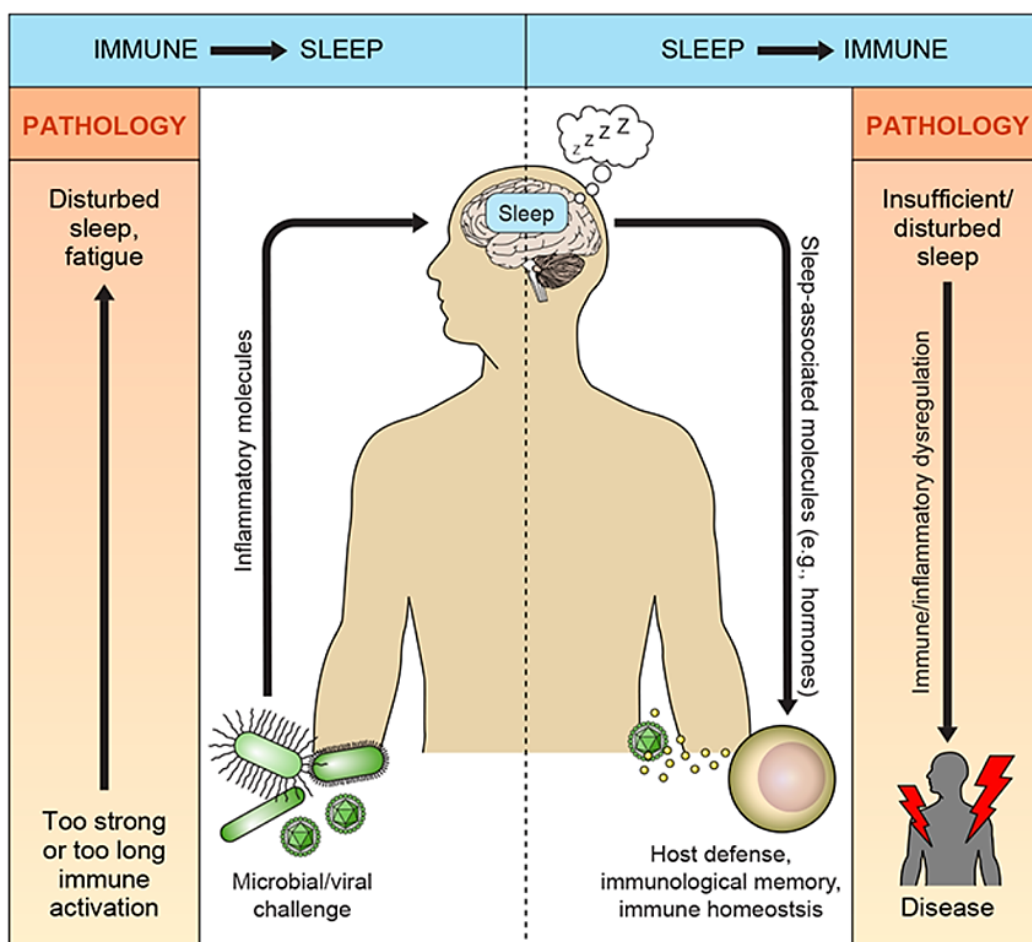


Figura 10 – Esquema representativo da associação do sistema imunológico e da inflamação com o sono. A ativação do sistema imunológico e a secreção de moléculas inflamatórias altera o sono, e os transtornos do sono, por sua vez, resultam em desregulação imunoinflamatória, interferindo no processo de desenvolvimento das doenças.⁷⁷ Fonte: Besedovsky L, Lange T, Haack M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99:1325-1380.

1.3.1 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) é considerada um instrumento confiável para triagem de ansiedade e depressão clinicamente significativas em atendimentos médicos gerais. Também demonstrou ser uma medida válida para avaliar a gravidade desses transtornos, sendo útil para avaliações subsequentes durante o seguimento dos pacientes.⁷⁸

A HADS foi primariamente desenvolvida para a aplicação em indivíduos entre 16 e 65 anos de serviços não psiquiátricos e que apresentavam uma ampla variedade de queixas em ambulatórios médicos hospitalares.⁷⁸ Posteriormente, foi validada para diversos contextos, incluindo para o uso no Brasil, mostrando-se de fácil compreensão pelos pacientes.⁷⁹

Contém 14 questões de autoavaliação do tipo múltipla escolha e compõe-se de duas subescalas, para ansiedade (HADS-A) e depressão (HADS-D), com sete itens cada, de acordo com os sentimentos da última semana. As respostas são pontuadas em uma escala que varia de 0 a 3, com uma avaliação global em cada subescala que vai de 0 a 21.⁷⁸

Em relação à interpretação do escores, verificou-se que uma pontuação de 7 ou menos para não casos, 8–10 para casos duvidosos e pontuações de 11 ou mais para casos definitivos produziram o melhor resultado. Os autores da HADS afirmam que se a escala for usada em pesquisa, o ponto de corte pode ser a extremidade superior ou inferior da faixa limítrofe.⁷⁸ Em situações em que o estudo requer apenas a inclusão daqueles pacientes que têm alta probabilidade de sofrer de transtorno de humor (baixa proporção de falsos positivos), recomenda-se utilizar 10/11 como ponto de corte para cada uma das subescalas. Já quando a pesquisa deseja incluir todos os casos possíveis (baixa proporção de falsos negativos), o ponto de corte de 8/9 é recomendado.⁷⁸

A versão brasileira da HADS validada, adotando o ponto de corte 8/9 para ambas subescalas, mostrou sensibilidade e especificidade de 93,7% e 72,6%, para ansiedade, e 84,6% e 90,3%, para depressão, respectivamente. Com a diminuição do ponto de corte para 7/8, a sensibilidade e especificidade foram 93,7% e 54,8% para ansiedade e 84,6% e 86,5% para depressão, respectivamente.⁷⁹

Como vantagens, a HADS dissocia as definições de ansiedade e depressão e separa os conceitos de doença emocional e somática. Sintomas com características somáticas (p.ex.: cefaleia, tontura) e manifestações que poderiam sugerir tanto doença mental quanto somática (p.ex.: insônia, fadiga, anergia) foram excluídos. Além disso, o conceito de depressão está centrado na anedonia, o qual objetiva detectar graus leves de distúrbios afetivos em ambientes não psiquiátricos.⁷⁸

1.3.2 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI)

O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) é um instrumento que avalia a qualidade do sono. Fornece uma medida quantitativa da qualidade do sono, destinando-se principalmente a identificar “bons” e “maus” dormidores, sendo considerado uma forma simples e rápida de triagem.⁸⁰ A versão brasileira do PSQI foi validada e mostrou-se um instrumento confiável e de fácil entendimento (coeficiente alfa de Cronbach de 0,82), sendo considerada equivalente à sua versão original.⁸¹

O questionário é composto por 19 perguntas de autoavaliação e de cinco perguntas respondidas por um companheiro de quarto (usadas apenas para informações clínicas) que avaliam o sono durante o período de um mês. As perguntas são categorizadas em sete componentes, classificados em uma pontuação que varia de 0 a 3, com uma pontuação global que varia de 0 a 21. Os componentes do PSQI incluem: qualidade subjetiva do sono (C1), latência do sono (C2), duração do sono (C3), eficiência habitual do sono (C4), distúrbios do sono (C5), uso de medicamentos para dormir (C6) e disfunção diurna (C7).⁸⁰

Quanto à interpretação dos escores, uma pontuação global no PSQI >5 classifica a qualidade do sono como ruim. Além disso, um escore >5 indica grandes dificuldades em pelo menos dois componentes, ou dificuldades moderadas em mais de três componentes.^{80,81}

Apesar de não fornecer diagnósticos precisos, as perguntas específicas do PSQI são úteis para apontar áreas de investigação adicional. Também pode ter aplicações longitudinais, como para avaliar a evolução dos distúrbios do sono e impacto do tratamento.⁸⁰

Embora o número de estudos sobre a endometriose tenha aumentado nos últimos anos, até o momento não há trabalhos com desenhos específicos que investiguem a prevalência concomitante de doenças de pele e distúrbios do sono e/ou transtornos afetivos em pessoas com endometriose, apesar da sobreposição de vias fisiopatológicas.

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. Shafir 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):11-13.

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, Čorić 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. Shigesu 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. *B 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. *B 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, Korkeas 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, Szepietowski 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, Fagundes SC, Hoff LS, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar as prevalências de doenças de pele em portadores de endometriose, comparadas às de mulheres sem a doença.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar as prevalências de ansiedade, depressão e prejuízo da qualidade do sono em portadores de endometriose, comparadas às de mulheres sem a doença.

Avaliar características demográficas e clínicas de portadores de endometriose.

3. MANUSCRITO

Página de título

Formato: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV)*

Seção: *Short report*

Título: Doenças de pele, ansiedade, depressão e qualidade do sono em portadores de endometriose no Brasil: um estudo transversal.

Título breve: Doenças de pele, ansiedade, depressão e qualidade do sono em portadores de endometriose.

Contagem de palavras: 2.957

Tabelas: 05

Autores

Sakiyama PH¹, Silva de Castro CC^{2,3}, Marchioro HZ⁴, Gobo CG⁵, Linhares FS⁵, Miot HA⁶.

- 1- Serviço de Dermatologia, UNIOESTE, Cascavel, PR, Brasil.
- 2- Escola de Medicina, PUCPR, Curitiba, PR, Brasil.
- 3- Hospital de Dermatologia Sanitária do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.
- 4- Serviço de Dermatologia, Hospital Santa Casa de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.
- 5- Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, UNIOESTE, Cascavel, PR, Brasil.
- 6- Departamento de Dermatologia e Radioterapia, FMB-Unesp, Botucatu, SP, Brasil.

Correspondência

Paula Hitomi Sakiyama. Serviço de Dermatologia da UNIOESTE. Av. Tancredo Neves, 3224 - Santo Onofre, Cascavel – PR – Brasil. CEP 85806-470. Email: paulasakiyama@gmail.com. Telefone: + 55 44 99134-0115

Palavras-chave: Endometriose, Inflamação, Citocinas, Autoimunidade, Doenças Autoimunes, Doenças de pele, Urticária, Alopecia Areta, Psoríase, Ansiedade, Depressão, Sono.

Financiamento: nenhum.

Conflitos de interesse: nenhum.

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.

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, recrutadas a partir de grupos no *Facebook* e em um ambulatório de ginecologia, e 309 mulheres sem a doença. Os participantes foram interrogados sobre a presença de doenças de pele e responderam a questões sobre aspectos demográficos, clínicos, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). 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 significativo.

Resultados: Pessoas entre 31 e 40 anos, brancas, que ingressaram no ensino superior e de composição corporal normal prevaleceram na amostra com endometriose. 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.

Introdução

Endometriose é uma doença inflamatória crônica definida pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina, com predomínio no compartimento pélvico. Constitui uma afecção benigna, estrogênio-dependente e que afeta mulheres especialmente em idade reprodutiva, com prevalência populacional estimada de 10%, nesse grupo. O tecido ectópico e a inflamação resultante podem causar dor crônica e infertilidade, dentre outros sintomas, que podem variar de mínimos a debilitantes.¹

Existem diversas teorias sobre sua origem, mas a hipótese mais aceita é baseada no fenômeno da menstruação retrógrada.^{1,2} Dessa forma, sua crescente prevalência é atribuída à tendência de uma maior quantidade de ciclos menstruais devido a menarca mais precoces e a um número menor de gestações durante a vida, que aumentariam o risco de implantação de endométrio retrógrado nos tecidos pélvicos, sendo considerada uma doença moderna.³

Apesar da patogênese incerta, a disfunção imunológica e inflamatória, associada a aspectos hormonais, genéticos e epigenéticos, foi proposta como um fator crítico para o crescimento e estabelecimento das lesões.² Identificaram-se alterações em diversos componentes do sistema imune inato e adaptativo, com produção de citocinas inflamatórias (p.ex. IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α), entretanto, não está claro se essas alterações precedem a endometriose ou se representam uma decorrência patológica da doença.^{1,2}

O diagnóstico definitivo da endometriose é cirúrgico, pela visualização direta das lesões. Entretanto, o reconhecimento clínico associado a exames de imagem é considerado uma alternativa válida, tendo em vista seu caráter não invasivo.⁴

Ainda não há tratamento curativo para a endometriose, e as opções disponíveis frequentemente associam-se a efeitos adversos, prejudicam a fertilidade e não são efetivas a longo prazo.^{1,5}

Assim como na endometriose, há dermatoses profundamente dependentes de aspectos inflamatórios, imunológicos e hormonais. No entanto, apesar dos possíveis fatores fisiopatológicos em comum, há poucos trabalhos que avaliam essa coexistência. Há pesquisas que sugerem associação da endometriose com dermatite atópica (DA), lúpus eritematoso sistêmico, psoríase (com artrite psoriásica - APso), alopecia areata e doenças alérgicas, incluindo urticária.⁶⁻¹⁰

As contingências crônicas ligadas tanto à endometriose quanto às dermatoses associam-se ao comprometimento da qualidade de vida, podendo resultar em ansiedade, depressão e prejuízo da qualidade do sono, aspectos que ainda são pouco explorados. Além disso, discute-se a possibilidade desses fatores estressores interferirem na doença de base devido ao desbalanço de mediadores inflamatórios, estresse oxidativo, e alterações do eixo hipotalâmico, influenciando o sistema nervoso central.¹¹⁻¹⁴

O objetivo desta pesquisa é avaliar as prevalências de doenças de pele, ansiedade, depressão e prejuízo da qualidade do sono em portadores de endometriose, comparadas às de mulheres sem a doença.

Materiais e Métodos

Conduziu-se um estudo transversal, no qual foram incluídas pessoas com endometriose, maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico ou cirúrgico, confirmado por ginecologista, e mulheres sem a doença, entrevistadas entre agosto de 2021 e dezembro de 2022. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (no. 4.891.506 – Anexo 1) e o consentimento informado foi obtido para a participação no trabalho.

Portadores de endometriose foram recrutados a partir de grupos de apoio no *Facebook* e por amostragem não randomizada no ambulatório de ginecologia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE; Cascavel, Paraná, Brasil).

Os critérios de não-inclusão para o grupo de casos foram: idade maior que 55 anos e diagnóstico de endometriose não confirmado ou estabelecido por médico generalista. Foram excluídas as pessoas com diagnóstico de adenomiose uterina, sem endometriose associada.

Os controles foram selecionados, de forma não randomizada, entre pacientes consecutivamente atendidas no ambulatório de ginecologia devido a outras queixas, acompanhantes em consultas nos ambulatórios de ginecologia e dermatologia, e funcionárias da instituição. Não foram incluídas no grupo controle mulheres maiores de 55 anos, com sinais e/ou sintomas de endometriose ou que realizavam seguimento regular no ambulatório de dermatologia da instituição.

Todos os participantes responderam a um formulário (Anexos 2 e 3), composto por

questões sobre aspectos demográficos, clínicos e as versões brasileiras da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI).^{15,16} Os pontos de corte utilizados foram: >8 para as subescalas de ansiedade (HADS-A) e depressão (HADS-D) e >5 para má qualidade do sono no PSQI.^{15,16}

Além disso, os entrevistados foram interrogados sobre a presença atual de doenças de pele com possível fisiopatologia em comum com a endometriose (distúrbios mais prevalentes, envolvendo aspectos inflamatórios e imunológicos). O questionário foi aplicado de forma *online* nas pessoas com endometriose recrutadas pelo *Facebook*, e, presencialmente, nas mulheres avaliadas no ambulatório de ginecologia e no grupo controle. As doenças de pele investigadas no formulário da *Internet* foram autorreferidas pelos participantes, incluindo diagnóstico realizado por dermatologista, médico generalista ou autodiagnóstico. Na amostra presencial, as doenças de pele foram confirmadas por dermatologista titulado.

Variáveis quantitativas foram representadas pelas médias e desvios-padrão, e comparadas entre os grupos pelo teste t de Student. As variáveis qualitativas foram representadas pelo seu percentual e intervalo de confiança de 95% (IC95%), sendo comparadas entre os grupos pelo teste do qui-quadrado de Pearson, teste exato de Fisher, ou qui-quadrado de tendência.^{17,18} 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 robusta), ajustado pela idade, composição corporal, cor da pele e escolaridade. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.¹⁹

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel 2019 e as análises estatísticas foram realizadas no software SPSS 25.

O dimensionamento amostral se baseou na expectativa de que as pessoas com endometriose superassem em mais de 15% a prevalência das mulheres do grupo controle quanto à ansiedade (32%), depressão (27%) e transtornos do sono (65%).²⁰⁻²² Considerando erro alfa de 0,01 e poder de 90%, foram minimamente necessários 309 casos e 309 controles para essa análise.²³ Optou-se por não realizar o cálculo baseado nas prevalências das dermatoses devido à escassez de dados sobre o tema na população brasileira.

A consistência interna dos questionários foi estimada pelo índice ω -McDonald,

considerando-se adequados, valores maiores que 0,7.

Foram realizadas análises de sensibilidade dos dados, incluindo apenas os casos com diagnóstico cirúrgico de endometriose, ou incluindo apenas os casos cujo diagnóstico da doença de pele fora estabelecido por médico.

Resultados

Foram entrevistadas 39 pessoas com endometriose, pessoalmente, e obtidos 860 registros em grupos de apoio na Internet, sendo que 64 questionários *online* não preencheram os critérios de inclusão, totalizando a amostra elegível para análise de 835 portadores adultos com endometriose confirmada por ginecologista e 309 controles. Os principais dados demográficos da amostra estão descritos na tabela 1. Houve homogeneidade quanto à idade, cor autodeclarada e composição corporal; entretanto, os controles foram subamostrados quanto à escolaridade superior.

Tabela 1. Principais dados demográficos das 835 pessoas adultas com endometriose e dos 309 controles, sem a doença.

| Variáveis | Endometriose | Controles | p-valor |
|-----------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| Idade (em anos), <i>n</i> (%) | | | 0,326 |
| 18 a 30 anos | 218 (26,1%) | 106 (34,3%) | |
| 31 a 40 anos | 397 (47,5%) | 112 (36,2%) | |
| 41 a 55 anos | 220 (26,5%) | 91 (29,4%) | |
| Cor autodeclarada, <i>n</i> (%) | | | 0,165 |
| Branca | 498 (59,6%) | 186 (60,2%) | |
| Parda | 258 (30,9%) | 93 (30,1%) | |
| Preta | 64 (7,7%) | 18 (5,8%) | |
| Amarela (indígena e oriental) | 15 (1,8%) | 12 (3,9%) | |
| Escolaridade, <i>n</i> (%) | | | 0,002 |
| Não estudou / ensino fundamental | 25 (3,0%) | 25 (8,1%) | |
| Ingressou no ensino médio | 210 (25,1%) | 83 (26,9%) | |
| Ingressou no ensino superior | 600 (71,9%) | 201 (65,0%) | |
| Composição corporal, <i>n</i> (%) | | | 0,363 |
| Abaixo do peso (magra) | 53 (6,3%) | 16 (5,2%) | |
| Dentro do peso (normal) | 363 (43,5%) | 173 (56,0%) | |
| Acima do peso (pesada) | 362 (43,4%) | 74 (23,9%) | |
| Muito acima do peso (obesa) | 57 (6,8%) | 46 (14,9%) | |

Os principais dados clínicos e ginecológicos dos portadores de endometriose estão dispostos na tabela 2. 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 maior parte apresentava diagnóstico da doença entre 1 e 10 anos (71,3%) e identificação inicialmente clínica (73,3%), mas 48,9% afirmou já ter realizado procedimento cirúrgico, o que permite a visualização direta das lesões. Dor pélvica foi relatada por 95,8% dos casos e a infertilidade em 39,6%, havendo uma demanda atual por tratamento em 70,7% dos participantes.

Tabela 2. Principais dados clínicos das 835 pessoas adultas com diagnóstico de endometriose.

| Variáveis | n (%) |
|-------------------------------------------------------------|-------------|
| Diagnóstico de endometriose (método) | |
| Clínico / exame de imagem | 612 (73,3%) |
| Cirúrgico / laparoscopia | 223 (26,7%) |
| Diagnóstico de endometriose (tempo) | |
| <1 ano | 41 (5,0%) |
| 1 a 5 anos | 289 (34,6%) |
| 5 a 10 anos | 306 (36,6%) |
| >10 anos | 182 (21,8%) |
| Sintomas relacionados à endometriose referidos | |
| Dor pélvica* | 800 (95,8%) |
| Hipermenorreia | 494 (59,2%) |
| Infertilidade** | 331 (39,6%) |
| Cirurgia para tratamento de endometriose | 408 (48,9%) |
| Tratamento atual para endometriose | |
| Anticoncepcional oral (combinado) | 98 (11,7%) |
| Anticoncepcional oral (progesterona) | 280 (33,5%) |
| Anticoncepcional injetável (progesterona) | 26 (3,1%) |
| Anticoncepcional injetável (combinado) | 3 (0,4%) |
| Dispositivo intrauterino de progesterona | 76 (9,1%) |
| Implante de progesterona | 7 (0,8%) |
| Análogos do GnRH | 11 (1,3%) |
| Inibidores da aromatase | 5 (0,6%) |
| Anti-inflamatórios | 186 (22,3%) |
| Antidepressivo | 108 (12,9%) |
| Psicanálise | 50 (6,0%) |
| Acupuntura | 49 (5,9%) |
| Fisioterapia | 43 (5,1%) |
| Outro(s) | 102 (12,2%) |
| Não sei o nome do(s) meu(s) medicamento(s) | 11 (1,3%) |
| Nenhum tratamento | 245 (29,3%) |
| Relação do tratamento da endometriose com a doença de pele# | |
| Melhora | 91 (16,3%) |
| Piora | 169 (30,3%) |
| Melhora de uma / algumas e piora de outra(s) | 40 (7,2%) |
| Nenhuma relação | 258 (46,2%) |

*dor abdominal, dismenorreia, dispareunia, disúria ou disquezia; **tentativa de gravidez por mais de um ano sem sucesso; #nas 558 pessoas que já realizaram algum tratamento para endometriose e que referiram alguma doença de pele.

A tabela 3 apresenta as prevalências das dermatoses identificadas (autorreferidas na amostra *online* e confirmadas por dermatologista na amostra presencial), escores de ansiedade, depressão e qualidade do sono. Na amostra de casos, 599 (71,7%) participantes referiram alguma doença de pele, sendo que 334 (55,8%) destes, afirmaram diagnóstico confirmado por dermatologista, 44 (7,3%) por médico generalista e 221 (36,9%) referiu que o diagnóstico não havia sido confirmado por médico.

Destaca-se a maior prevalência de urticária crônica (UC), alopecia areata (AA) e psoríase, assim como de escores altos de ansiedade, depressão e má qualidade de sono, no grupo com endometriose. A consistência interna (ω -McDonald) dos questionários foi de 0,85 (0,84–0,87) para a HADS-A, 0,85 (0,84–0,86) para a HADS-D e 0,77 (0,75–0,79) para o PSQI.

No grupo de casos, 65 (7,8%) dos participantes relataram ter outras doenças de pele além das questionadas, 43 (5,1%) não sabia o diagnóstico da sua doença de pele e 183 (21,9%) afirmaram não ter nenhuma dermatose. Já no grupo sem endometriose, 69 (22,3%) não tinha nenhuma doença de pele e 20 (6,5%) apresentava outras dermatoses além das investigadas.

A tabela 4 apresenta a análise de sensibilidade dos dados incluindo apenas as prevalências nos casos de endometriose identificados através de cirurgia. As prevalências de doenças, qualidade do sono, escores de ansiedade e de depressão identificadas pela amostra completa, foram ratificadas na análise de sensibilidade.

Tabela 3. Prevalência das doenças de pele, ansiedade, depressão e má qualidade do sono em 835 pessoas adultas com endometriose e em 309 controles sem a doença.

| Variáveis | Endometriose | Controles | RP* | p-valor* |
|--------------------------------|--------------|-------------|----------------|------------------|
| Doenças de pele | | | | |
| Acne | 422 (50,5%) | 146 (47,2%) | 1,1 (0,9–1,2) | 0,337 |
| Alopecia areata | 39 (4,7%) | 3 (1,0%) | 4,6 (1,4–15,2) | 0,012 |
| Dermatite atópica | 93 (11,1%) | 22 (7,1%) | 1,5 (1,0–2,3) | 0,079 |
| Hidradenite supurativa | 4 (0,5%) | 1 (0,3%) | 1,6 (0,2–13,4) | 0,662 |
| Líquen plano | 7 (0,8%) | 1 (0,3%) | 1,8 (0,2–17,1) | 0,589 |
| Lúpus eritematoso | 4 (0,5%) | 0 (-) | 3,3 (0,1–27,7) | 0,141 |
| Melasma | 167 (20,0%) | 72 (23,3%) | 0,9 (0,7–1,1) | 0,295 |
| Psoríase | 27 (3,2%) | 2 (0,6%) | 4,8 (1,2–19,5) | 0,029 |
| Rosácea | 45 (5,4%) | 14 (4,5%) | 1,1 (0,6–1,9) | 0,838 |
| Urticária crônica (>6 semanas) | 44 (5,3%) | 2 (0,6%) | 7,5 (1,8–31,1) | 0,006 |
| Vitiligo | 7 (0,8%) | 3 (1%) | 0,8 (0,2–3,5) | 0,816 |
| HADS-A, média (dp) | 11,4 (4,5) | 7,7 (4,1) | | <0,001 |
| HADS-A >8 – n (%) | 616 (73,8%) | 117 (37,9%) | 1,9 (1,7–2,2) | <0,001 |
| HADS-D, média (dp) | 9,4 (4,4) | 5,9 (3,8) | | <0,001 |
| HADS-D >8 – n (%) | 482 (57,7%) | 80 (25,9%) | 2,2 (1,8–2,6) | <0,001 |
| PSQI, média (dp) | 9,7 (4,1) | 6,6 (3,9) | | <0,001 |
| PSQI >5 – n (%) | 706 (84,5%) | 156 (50,5%) | 1,7 (1,5–1,9) | <0,001 |

* valores ajustados para idade, escolaridade, composição corporal e cor.

RP: Razão de Prevalência; HADS-A: subescala de ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D: subescala de depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade de Depressão; PSQI: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. Os pontos de corte adotados para os escores de cada questionário foram: HADS-A >8 para ansiedade, HADS-D >8 para depressão e PSQI >5 para má qualidade do sono.

Tabela 4. Análise de sensibilidade. Prevalência das doenças de pele, ansiedade, depressão e má qualidade do sono em 408 pessoas adultas com endometriose (identificação através de cirurgia) e em 309 controles sem a doença.

| Variáveis | Endometriose | Controles | RP* | p-valor* |
|--------------------------------|--------------|-------------|----------------|------------------|
| Doenças de pele | | | | |
| Acne | 195 (47,8%) | 146 (47,2%) | 1,1 (0,9–1,3) | 0,266 |
| Alopecia areata | 22 (5,4%) | 3 (1,0%) | 4,6 (1,3–16,3) | 0,018 |
| Dermatite atópica | 45 (11,0%) | 22 (7,1%) | 1,5 (0,9–2,4) | 0,120 |
| Hidradenite supurativa | 2 (0,5%) | 1 (0,3%) | 2,6 (0,2–31,5) | 0,465 |
| Líquen plano | 4 (1,0%) | 1 (0,3%) | 2,2 (0,2–23,5) | 0,520 |
| Lúpus eritematoso | 3 (0,7%) | 0 (-) | 5,3 (0,1–75,5) | 0,263 |
| Melasma | 90 (22,1%) | 72 (23,3%) | 0,9 (0,7–1,2) | 0,316 |
| Psoríase | 13 (3,2%) | 2 (0,6%) | 4,7 (1,1–20,2) | 0,036 |
| Rosácea | 23 (5,6%) | 14 (4,5%) | 1,1 (0,6–2,1) | 0,807 |
| Urticária crônica (>6 semanas) | 18 (4,4%) | 2 (0,6%) | 5,6 (1,2–25,6) | 0,025 |
| Vitiligo | 1 (0,2%) | 3 (1%) | 0,2 (0,0–2,7) | 0,238 |
| HADS-A >8 – n (%) | 302 (74,0%) | 117 (37,9%) | 1,9 (1,7–2,3) | <0,001 |
| HADS-D >8 – n (%) | 241 (59,1%) | 80 (25,9%) | 2,2 (1,8–2,7) | <0,001 |
| PSQI >5 – n (%) | 344 (84,3%) | 156 (50,5%) | 1,7 (1,5–1,9) | <0,001 |

* valores ajustados para idade, escolaridade, composição corporal e cor.

RP: Razão de Prevalência; HADS-A: subescala de ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D: subescala de depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade de Depressão; PSQI: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. Os pontos de corte adotados para os escores de cada questionário foram: HADS-A >8 para ansiedade, HADS-D >8 para depressão e PSQI >5 para má qualidade do sono.

A tabela 5 dispõe a análise de sensibilidade incluindo apenas os casos cujo diagnóstico da doença de pele fora estabelecido por médico. As maiores prevalências das dermatoses detectadas na amostra completa foram confirmadas. No entanto, maior prevalência de DA foi confirmada nessa amostra.

Tabela 5. Análise de sensibilidade. Prevalência das doenças de pele diagnosticadas por médico em 614 pessoas adultas com endometriose e em 309 controles sem a doença.

| Variáveis | Endometriose | Controles | RP* | p-valor* |
|--------------------------------|--------------|-------------|----------------|--------------|
| Doenças de pele | | | | |
| Acne | 257 (41,9%) | 146 (47,2%) | 0,9 (0,8–1,0) | 0,132 |
| Alopecia areata | 27 (4,4%) | 3 (1,0%) | 4,2 (1,3–14,2) | 0,020 |
| Dermatite atópica | 79 (12,9%) | 22 (7,1%) | 1,7 (1,1–2,7) | 0,019 |
| Hidradenite supurativa | 4 (0,7%) | 1 (0,3%) | 2,1 (0,3–17,7) | 0,485 |
| Líquen plano | 7 (1,1%) | 1 (0,3%) | 2,5 (0,3–22,2) | 0,404 |
| Lúpus eritematoso | 3 (0,5%) | 0 (-) | 3,5 (0,0–57,3) | 0,555 |
| Melasma | 122 (19,9%) | 72 (23,3%) | 0,8 (0,6–1,1) | 0,182 |
| Psoríase | 22 (3,6%) | 2 (0,6%) | 5,3 (1,3–21,9) | 0,020 |
| Rosácea | 35 (5,7%) | 14 (4,5%) | 1,1 (0,6–2,1) | 0,685 |
| Urticária crônica (>6 semanas) | 35 (5,7%) | 2 (0,6%) | 8,4 (2,0–35,5) | 0,004 |
| Vitiligo | 7 (1,1%) | 3 (1%) | 1,1 (0,3–4,6) | 0,853 |

* valores ajustados para idade, escolaridade, composição corporal e cor; RP: Razão de Prevalência;

Discussão

Identificou-se maior prevalência de dermatoses inflamatórias, como UC, AA e psoríase, além de maiores escores de ansiedade, depressão e transtorno do sono em portadores de endometriose, no Brasil. A repercussão sistêmica da endometriose é subsidiada pela sua associação com condições crônicas como hipercolesterolemia, hipertensão, eventos cardiovasculares, enxaqueca, síndrome do intestino irritável e certas neoplasias, apesar dos mecanismos subjacentes das suas coexistências ainda não serem compreendidos.²⁴⁻²⁷

Aumentos séricos de algumas citocinas inflamatórias são descritos na endometriose, assim como na UC, AA e psoríase, o que poderia explicar uma via fisiopatológica subjacente a tais associações.^{2,28-31} Esse tônus de citocinas poderia atuar na indução e/ou manutenção de doenças inflamatórias crônicas ou autoimunes.

Observa-se elevação dos níveis plasmáticos de IL-17 e IL-33 na UC espontânea (UCE), além de serem associados à gravidade da doença.^{32,33} De modo semelhante, níveis aumentados

de IL-17 e IL-33 são descritos no ambiente peritoneal e no plasma de pacientes com endometriose, o que se relaciona ao estabelecimento e manutenção das lesões.^{2,34,35}

Ainda sobre a UC, identifica-se maior frequência entre mulheres, sugerindo algum papel do estrogênio na sua patogênese.^{36,37} Na endometriose, estrogênio é determinante do desenvolvimento das lesões, sendo que também pode influenciar a imunidade humoral.^{1,38} Além disso, a maior prevalência de UC pode estar associada aos medicamentos utilizados no manejo da endometriose, como anti-inflamatórios, analgésicos e terapias hormonais contendo progesterona.

A influência das terapias hormonais na UC ainda é incerta, mas vale destacar que há casos de UC relacionados ao período perimenstrual de forma cíclica, representando uma reação de hipersensibilidade denominada dermatite autoimune por progesterona, para a qual hipotetiza-se um mecanismo de desenvolvimento relacionado à exposição prévia à progesterona exógena.³⁹⁻⁴¹

Observa-se também maior risco de UC em pessoas com sangramento uterino anormal (SUA), caracterizado por anormalidades no ciclo menstrual em termos de frequência, regularidade e volume.⁴² Um estudo de coorte de base populacional identificou que mulheres com SUA tiveram um risco maior de UCE (hazard ratio = 1,83; IC 95% = 1,76–1,90), em comparação com mulheres sem SUA.⁴²

Mastócitos também apresentam papel central na patogênese da UC, bem como são identificados em estreita associação com o infiltrado perifolicular de linfócitos T CD8+ na AA, e agem como ponte entre a imunidade inata e adaptativa na psoríase.^{33,43,44} Da mesma forma, mastócitos são de interesse na endometriose. Lesões endometrióticas de camundongos fornecem um microambiente necessário para o recrutamento e diferenciação de mastócitos, que sob influência do estrogênio, liberam mediadores pró-inflamatórios que contribuem para a dor pélvica crônica e progressão da doença.⁴⁵

Outro mecanismo que poderia explicar as coocorrências identificadas em nossa amostra diz respeito a uma possível deficiência na atividade de células T regulatórias (Tregs). As Tregs são caracterizadas por funções reguladoras ou supressivas nas células imunes efetoras, a fim de controlar a resposta imune a antígenos próprios e estranhos. A diminuição em número ou função de Tregs tem sido relacionada a doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo UC, AA e psoríase.⁴⁶⁻⁴⁸ Na endometriose, o papel local ou sistêmico dessas células ainda não foi totalmente

elucidado, mas estudos também sugerem a participação de Tregs em sua fisiopatologia.² Uma pesquisa utilizando camundongos demonstrou que a disfunção de Tregs exacerba a inflamação local e a angiogênese na endometriose, além de facilitar a fixação dos implantes ectópicos.⁴⁹

O perfil de citocinas na AA ainda não foi totalmente elucidado. No entanto, apesar de ser classicamente considerada uma doença mediada por Th1, são relatados desvios de resposta imune Th2 e Th17, duas diferenciações que também são observadas na endometriose.^{2,29} Há aumento sérico de IL-17 em pacientes com AA em comparação com controles saudáveis, além de correlação positiva entre seu nível sérico e a gravidade da doença.³⁰ Um estudo longitudinal em Taiwan, envolvendo 35.123 pessoas com endometriose e 140.492 controles, observou um risco aumentado de AA em pacientes com endometriose (hazard ratio = 5,6; IC 95% = 4,03–7,79).¹⁰

A via Th17 desempenha um papel fundamental na patogênese da psoríase.³¹ A IL-17 facilita a proliferação anormal de queratinócitos e induz a produção de várias citocinas, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF α , mediadores que também são implicados na endometriose e poderiam justificar a maior prevalência dessa dermatose em nossa amostra.^{2,31,34} Em uma coorte prospectiva, investigou-se a associação entre endometriose e psoríase, e concluiu-se que psoríase com APso concomitante foi associada a maior risco de endometriose (hazard ratio = 2.01, 95%CI=1.23–3.30), o que não ocorreu, entretanto, nos casos sem artrite.⁹

Comparando com outros estudos, há ainda trabalhos que mostram associação de endometriose com a forma sistêmica do lúpus eritematoso.⁸ O polimorfismo genético PTPN22 1858C/T foi relacionado a diversas doenças autoimunes, dentre elas a endometriose e o vitiligo; entretanto, essa associação não foi constatada em nossa amostra.⁵⁰

Na análise de sensibilidade desse estudo, incluindo apenas os casos de endometriose cujo diagnóstico da doença de pele havia sido estabelecido por médico, identificamos maior prevalência de DA. Essa associação já foi investigada previamente, mas os resultados ainda são controversos.^{6,7} De fato, apesar da frequência populacional, DA é um diagnóstico que pode requerer confirmação médica, visto sua confusão com outras dermatoses inflamatórias, alérgicas e linfoma cutâneo.

No presente estudo, também observamos maior prevalência de ansiedade, depressão e sono de má qualidade nas pessoas com endometriose. Tais associações são bem estabelecidas

na literatura, especialmente devido às contingências crônicas ligadas ao estresse provocado pela doença, seus sintomas periódicos e à infertilidade.¹ Como as pacientes foram abordadas quanto às manifestações já apresentadas durante todo o curso da doença, não foi possível explorar a correlação da intensidade dos sintomas com os escores atuais de ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Ademais, os controles apresentaram escores semelhantes ao esperado para a população adulta brasileira.²⁰⁻²²

O papel do estresse crônico na patogênese da endometriose é motivo de debate, e o risco aumentado de outras doenças inflamatórias e imunológicas associadas ao estresse, como as dermatoses identificadas no estudo, reforça essa possível conexão.¹¹ Identificou-se, por meio da indução experimental da endometriose em ratos, que o estresse potencializa o crescimento das lesões por meio de mecanismos envolvendo recrutamento celular (p.ex. mastócitos), liberação de mediadores inflamatórios e desregulação das respostas do eixo-hipotalâmico-hipofisário no hipocampo.⁵¹

Um número crescente de pesquisas revelou níveis elevados de citocinas inflamatórias em indivíduos com transtornos afetivos e/ou do sono, representando uma desregulação do sistema imune.¹²⁻¹⁴ Dentre elas, há descrições de aumentos de IL-1 β , IL-6, IL-17 e TNF α , mediadores identificados tanto na fisiopatologia da endometriose quanto na das dermatoses encontradas em nossa amostra, o que poderia indicar uma interação bidirecional entre essas afecções.^{2,28-31}

Sugere-se que a depressão possa ser induzida diretamente pela ativação imune e secreção de citocinas, e não apenas por uma reação psicológica à dor, angústia e incapacitação relacionadas à doença física.⁵² Observam-se concentrações mais altas de TNF α e IL-6 em indivíduos deprimidos em comparação com controles.⁵³ Ademais, a administração de citocinas pró-inflamatórias (p.ex: IFN α) é capaz de induzir depressão, assim como sintomas depressivos podem ser amenizados com a inibição de citocinas inflamatórias, reforçando uma interação bidirecional.⁵² Da mesma forma, o envolvimento do sistema imunológico nos distúrbios do sono é apoiado por pesquisas recentes sobre os efeitos da imunoterapia no sono, que mostram que a atenuação de certas citocinas inflamatórias (p.ex: TNF α) melhora a quantidade e a qualidade do sono.¹²

Enquanto não se estabelece o papel fisiopatológico do estresse, distúrbios do sono e transtornos afetivos na endometriose, a elevada prevalência desses elementos deve aludir à

necessidade de reconhecimento e de cuidado integral à saúde desses pacientes. Da mesma forma, deve-se estar atento à maior prevalência de dermatoses como UC, AA, psoríase e DA, nesse grupo.

A respeito da homogeneidade entre os grupos de casos com endometriose e controles sem a doença, os controles foram subamostrados quanto à escolaridade superior; porém, o ajuste multivariado das prevalências reduziu o impacto desse fator. Na verdade, é descrita a predominância de maior grau de instrução, assim como de maior renda, entre pessoas com endometriose. São essas mulheres que têm menor prole e gestação mais tardia.⁵⁴ Contudo, deve-se considerar viés nesses dados, uma vez que o maior grau de instrução e uma classe social mais favorecida facilita a procura e o acesso aos serviços de saúde.

Essa pesquisa apresenta limitações relacionadas ao viés de memória, de informação quanto aos dados clínicos relacionados à endometriose e ao diagnóstico das doenças de pele autorreferidas no questionário online, e à não exploração de dermatoses pouco prevalentes na população. Ademais, na investigação da UC não foi realizada a distinção entre UCE (forma mais frequente) ou UC induzida, que apesar de poderem ocorrer de forma associada e mostrarem características em comum, apresentam aspectos fisiopatológicos distintos.

Estudos posteriores devem ratificar a associação da endometriose com afecções inflamatórias da pele, explorando a relação temporal entre essas doenças, o impacto dos tratamentos nas condições coexistentes, e a repercussão da gravidade e da atividade de uma doença na outra.

Em conclusão, há maior prevalência de UC, AA e psoríase, ansiedade, depressão e sono de má qualidade em portadores de endometriose. O estudo da coocorrência dessas afecções pode contribuir para o entendimento da patogênese da endometriose e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e medicamentos imunomoduladores direcionados, que já são uma realidade no tratamento de diversas doenças inflamatórias crônicas da pele.

Agradecimentos: Aos participantes que forneceram consentimento para participar do estudo e publicar seus resultados e à equipe de ginecologia do Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

Referências

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-1256.
2. Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The immunopathophysiology of endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018;24(9):748-762.
3. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048-1079.
4. 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.
5. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: Endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009.
6. 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):e12486.
7. Barbieri JS, Shin DB, Margolis DJ. Atopic dermatitis is associated with preeclampsia and endometriosis. *JID Innov*. 2022;2(4):100123.
8. 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.
9. Harris HR, Korkes KMN, Li T, et al. Endometriosis, psoriasis, and psoriatic arthritis: A prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2022;191(6):1050-1060.
10. Dai YX, Tai YH, Chang YT, et al. Increased risk of alopecia areata among patients with endometriosis: A longitudinal study in Taiwan. *Dermatol Sin*. 2021;39:41-4.
11. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, et al. Is stress a cause or a consequence of endometriosis? *Reprod Sci*. 2020;27(1):39-45.
12. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev*. 2019;99:1325-1380.
13. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry*. 2016;6(3):283.
14. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-256.
15. 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):355-366.
16. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12(1):70-75.
17. Miola AC, Miot HA. Comparing categorical variables in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2022;21:e20210225.
18. Miot HA. Analysis of ordinal data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2020;19:e20200185.

19. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021;20:e20210038.
20. da Costa CO, Branco JC, Vieira IS, et al. Prevalence of anxiety and associated factors in adults. *J Bras Psiquiatr*. 2019;68(2):92-100.
21. Molina MRAL, Wiener CD, Branco JC, et al. Prevalence of depression in users of primary care settings. *Arch Clin Psychiatry*. 2012;39(6):194-197.
22. Drager LF, Pachito DV, Morihisa R, et al. Sleep quality in the Brazilian general population: A cross-sectional study. *Sleep Epidemiology*. 2022;2:100020.
23. Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2011;10(4):275-278.
24. Teng SW, Horng HC, Ho CH, et al. Women with endometriosis have higher comorbidities: Analysis of domestic data in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2016;79(11):577-582.
25. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, et al. Association between endometriosis and hypercholesterolemia or Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(1):59-65.
26. Farland LV, Degnan WJ 3rd, Bell ML, et al. Laparoscopically confirmed endometriosis and risk of incident stroke: A prospective cohort study. *Stroke*. 2022;53(10):3116-3122.
27. Li PC, Yang YC, Wang JH, et al. Endometriosis is associated with an increased risk of coronary artery disease in Asian women. *J Clin Med*. 2021;10(18):4173.
28. 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):2195-2208.
29. Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun*. 2019;98:74-85.
30. 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.
31. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol*. 2021;48(6):722-731.
32. Lin W, Zhou Q, Liu C, et al. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Sci Rep*. 2017;7(1):17797.
33. 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.
34. Ahn SH, Edwards AK, Singh SS, et al. IL-17A contributes to the pathogenesis of endometriosis by triggering proinflammatory cytokines and angiogenic growth factors. *J Immunol*. 2015;195(6):2591-2600.
35. Miller JE, Monsanto SP, Ahn SH, et al. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):17903.
36. Criado RFJ, Criado PR, Baldavira N, et al. What lessons can we learn? Clinical and epidemiological retrospective analysis of 267 patients with urticaria in a Brazilian tertiary center. *An Bras Dermatol*. 2021;96(4):436-441.
37. Chen W, Mempel M, Schober W, et al. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2008;63(11):1418-1427.

38. Moulton VR. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front Immunol.* 2018;9:2279.
39. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Sci.* 2008;52(2):79-86.
40. Bernstein JA, Bouillet L, Caballero T, et al. Hormonal effects on urticaria and angioedema conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2209-2219.
41. Nguyen T, Razzaque Ahmed A. Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):191-197.
42. Chen TL, Yip HT, Wang JH, et al. Risk of chronic spontaneous urticaria in reproductive-aged women with abnormal uterine bleeding: A population-based cohort study. *J Dermatol.* 2021;48(11):1754-1762.
43. Bertolini M, Zilio F, Rossi A, et al. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS One.* 2014;9(5):e94260.
44. Zhou XY, Chen K, Zhang JA. Mast cells as important regulators in the development of psoriasis. *Front Immunol.* 2022;13:1022986.
45. McCallion A, Nasirzadeh Y, Lingegowda H, et al. Estrogen mediates inflammatory role of mast cells in endometriosis pathophysiology. *Front Immunol.* 2022;13:961599.
46. Arshi S, Babaie D, Nabavi M, et al. Circulating level of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol.* 2014;53(12):e561-e566.
47. Speiser JJ, Mondo D, Mehta V, et al. Regulatory T-cells in alopecia areata. *J Cutan Pathol.* 2019;46(9):653-658.
48. Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):14-24.
49. Tanaka Y, Mori T, Ito F, et al. Exacerbation of endometriosis due to regulatory T-cell dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3206-3217.
50. 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.
51. Cuevas M, Flores I, Thompson KJ, et al. Stress exacerbates endometriosis manifestations and inflammatory parameters in an animal model. *Reprod Sci.* 2012;19(8):851-862.
52. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):201-217.
53. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-457.
54. Podgaec, S. Manual de endometriose. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2014:10-17.

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.

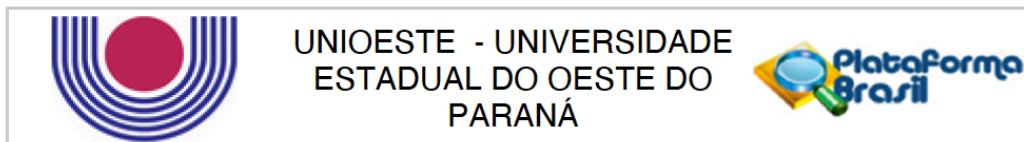
5. PERSPECTIVAS

A natureza complexa da endometriose, especialmente devido a seu caráter multifatorial, é relacionada à ausência de tratamento curativo, ou até mesmo uma terapêutica amplamente efetiva, para a doença. Além disso, o seu diagnóstico constitui um desafio na prática clínica, não havendo nenhum biomarcador altamente sensível e específico para a doença até o momento. Por esses motivos, dentre outros, a endometriose inflige grande impacto na qualidade de vida das pessoas acometidas e representa uma alta carga para os sistemas de saúde e atividades econômicas.

Endometriose deve ser compreendida como uma doença ginecológica com repercussão sistêmica. É, pois, necessário explorar se o tratamento da endometriose interfere no desenvolvimento ou na gravidade de doenças de pele, como urticária crônica, alopecia areata e psoríase, e vice-versa, e a repercussão da gravidade e da atividade de uma doença na condição coexistente. Assim como, investigar o papel sistêmico da elevação das citocinas no sangue periférico desses pacientes, bem como o seu uso como biomarcadores diagnósticos e/ou de gravidade.

Também é necessário explorar o impacto do tratamento da ansiedade, depressão e má qualidade do sono nos sintomas e na progressão da endometriose.

ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE, DEPRESSÃO, QUALIDADE DO SONO E DOENÇAS DE PELE EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE

Pesquisador: Paula Hitomi Sakiyama

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48786921.8.0000.0107

Instituição Proponente: Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.891.506

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal, observacional, analítico, de uma amostra consecutiva de mulheres com diagnóstico clínico ou cirúrgico de endometriose. O recrutamento será por meio de grupos de endometriose no Facebook. As pacientes irão responder a um questionário online e, complementar à pesquisa, as perguntas também serão aplicadas presencialmente em mulheres em acompanhamento em um ambulatório de ginecologia, que irá constituir uma amostra confirmatória para o estudo. Os índices de ansiedade, depressão e a qualidade do sono também serão avaliados presencialmente em mulheres em idade fértil sem endometriose e que não realizam seguimento regular nos ambulatórios de ginecologia e dermatologia da instituição. Essa amostra irá caracterizar um grupo controle para o estudo. As prevalências das doenças dermatológicas, dos distúrbios de ansiedade, depressão e de qualidade do sono serão descritas e comparadas com os índices de séries históricas brasileiras. A amostra intencionada para o estudo será de 200 pacientes para o inquérito online, 50 para a amostra presencial confirmatória e de 200 mulheres para o grupo controle.

Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar a prevalência de doenças de pele em mulheres com endometriose

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

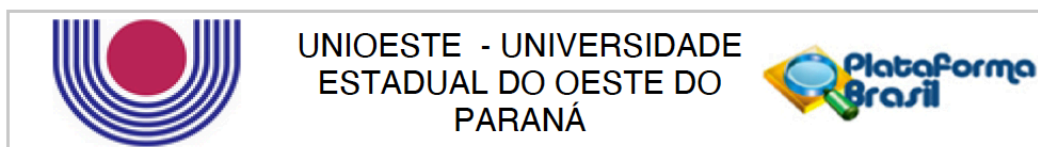
Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR **Município:** CASCABEL

Telefone: (45)3220-3092

CEP: 85.819-110

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 4.891.506

Os riscos relacionados à pesquisa são pequenos, como cansaço, aborrecimento ou constrangimento ao responder o questionário. Demais riscos não são presumíveis.

Benefícios:

Os resultados desse estudo não trarão um benefício direto e imediato aos seus participantes individualmente. O benefício em participar será: contribuir para a investigação da co-ocorrência e da prevalência de doenças de pele em mulheres com endometriose. Dessa forma, as participantes irão ajudar a comunidade médica a entender melhor sobre essa possível coexistência, a avaliar se o tratamento da endometriose pode interferir nas doenças de pele, assim como gerar dados que poderão contribuir para descobertas futuras de novos tratamentos. Além disso, irá ajudar na compreensão do impacto da endometriose na qualidade de vida das pacientes, por meio da investigação dos índices de ansiedade, depressão e distúrbios do sono.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse científico,

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos documentos anexados

Recomendações:

projeto pode ser iniciado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|-----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1761081.pdf | 02/07/2021 01:17:24 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto.docx | 02/07/2021 01:09:06 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |
| Cronograma | Cronograma.docx | 02/07/2021 01:07:27 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | TermoHUOP.pdf | 01/07/2021 08:57:17 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

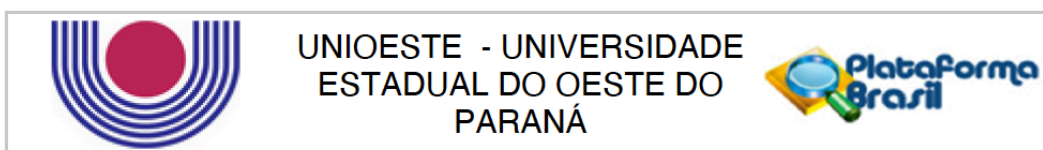
CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 4.891.506

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles.docx | 01/07/2021 00:04:34 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_casos.docx | 01/07/2021 00:04:26 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |
| Declaração de concordância | Termodeciencia.pdf | 30/06/2021 23:47:19 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto.pdf | 30/06/2021 23:23:57 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Declaracaopesquisadores.pdf | 30/06/2021 23:23:07 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |
| Outros | Termodecompromisso.pdf | 30/06/2021 23:19:34 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |
| Outros | Instrumento.docx | 27/06/2021 21:48:44 | Paula Hitomi Sakiyama | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 07 de Agosto de 2021

**Assinado por:
Dartel Ferraril de Lima
(Coordenador(a))**

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069

Bairro: UNIVERSITARIO

CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCADEL

Telefone: (45)3220-3092

E-mail: cep.prppg@unioeste.br

ANEXO 2: QUESTIONÁRIO PADRONIZADO (CASOS)

AValiação de ANSIEDADE, DEPRESSÃO, QUALIDADE DO SONO E DOENÇAS DE PELE EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE

- 1) Data de nascimento: _____
- 2) Qual a sua idade (em anos)? _____
- 3) Em qual cidade e estado você mora? _____
- 4) Qual é a sua profissão atual? _____

5) Como você se autodeclara em relação à sua etnia/raça/cor?

- Branca Parda
- Preta Amarela (oriental)
- Amarela (indígena)

6) Você mora acompanhada?

- Sim, moro com minha família/companheiro(a)
- Sim, moro com um amigo(a) ou colega(s)
- Não, moro sozinha

7) Até que fase da escola você frequentou/estudou?

- Nunca estudei Entrei no ensino fundamental/primário
- Entrei no ensino médio/segundo grau Entrei no ensino superior/faculdade

8) Em relação ao seu peso, quando comparado a sua altura. Você está:

- Abaixo do peso (magra) Dentro do peso (normal)
- Acima do peso (pesada) Muito acima do peso (obesa)

Parte 1 – Aspectos associados a endometriose

1) Como foi realizado/confirmado o seu diagnóstico de endometriose?

- Diagnóstico clínico (de acordo sintomas ou exames complementares) – confirmado por médico GINECOLOGISTA
- Diagnóstico clínico (de acordo sintomas ou exames complementares) – confirmado por médico clínico geral
- Diagnóstico cirúrgico / Laparoscopia

Meu diagnóstico ainda não foi confirmado por nenhum médico

2) Você tem endometriosis há quantos anos? _____

3) Sua mãe e/ou irmã(s) também apresentam diagnóstico confirmado de endometriose?

Sim

Não

4) Quais dos sinais e/ou sintomas abaixo você já apresentou em algum momento devido à endometriose?

(mais de uma opção pode ser marcada)

Dor pélvica (dor na parte inferior do abdome, dor durante a menstruação, dor para urinar, dor para evacuar ou dor para ter relações sexuais)

Infertilidade (tentativa de gravidez por mais de um ano sem sucesso)

Sangramento da menstruação aumentado

Nenhum sintoma

5) Você já teve ou tem câncer de ovário?

Sim

Não

6) Você já realizou cirurgia para tratamento da endometriose?

Sim

Não

7) Você realiza atualmente algum tratamento para a endometriose?

Sim

Não

(a) Quais dos tratamentos abaixo você está utilizando atualmente para controle da endometriose?

(mais de uma opção pode ser marcada)

Anticoncepcional oral combinado (estrogênio + progesterona) – pílula combinada

Anticoncepcional oral com progesterona isolada (dienogeste, desogestrel) – pílula de progesterona

Anticoncepcional injetável com progesterona isolada – injeção trimestral

Anticoncepcional injetável combinado (estrogênio + progesterona) – injeção mensal

Anti-inflamatórios

Dispositivo intrauterino (DIU) de progesterona (hormonal)

Implante de progesterona

Danazol

Análogos do GNRH (nafarelina, goserrelina, leuprolide, triptorrelina)

Inibidores da aromatase (letrozol, anastrozole, exemestane)

- Antidepressivo
- Acupuntura
- Psicanálise
- Fisioterapia
- Não sei o nome do meu medicamento/tratamento
- Outro(s), especifique: _____

Parte 2 – Avaliação de ansiedade e depressão

Agora, vamos entender como você está se sentindo na ÚLTIMA SEMANA.

1) Eu me sinto tensa ou contraída:

- A maior parte do tempo [3]
- Boa parte do tempo [2]
- De vez em quando [1]
- Nunca [0]

2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- Sim, do mesmo jeito que antes [0]
- Não tanto quanto antes [1]
- Só um pouco [2]
- Já não sinto mais prazer em nada [3]

3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- Sim, e de um jeito muito forte [3]
- Sim, mas não tão forte [2]
- Um pouco, mas isso não me preocupa [1]
- Não sinto nada disso [0]

4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- Do mesmo jeito que antes [0]
- Atualmente um pouco menos [1]
- Atualmente bem menos [2]
- Não consigo mais [3]

5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- A maior parte do tempo [3]
- Boa parte do tempo [2]
- De vez em quando [1]
- Raramente [0]

6) Eu me sinto alegre:

- Nunca [3]
- Poucas vezes [2]
- Muitas vezes [1]
- A maior parte do tempo [0]

Parte 3 – Avaliação da qualidade do sono

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o ÚLTIMO MÊS SOMENTE. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês.

1) Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

Hora usual de deitar: _____

2) Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

Número de minutos: _____

3) Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

Hora usual de levantar: _____

4) Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite: _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta.

5) Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

(f) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

(g) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

(h) Teve sonhos ruins

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

(i) Teve dor

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

(j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva: _____

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

6) Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

Muito boa [0]

Boa [1]

Ruim [2]

Muito ruim [3]

7) Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

1 ou 2 vezes/semana [2]

3 ou mais vezes/ semana [3]

8) No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordada enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

Nenhuma no último mês [0]

Menos de 1 vez/semana [1]

- 1 ou 2 vezes/semana [2] 3 ou mais vezes/ semana [3]

9) Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

- Nenhuma dificuldade [0] Um problema leve [1]
 Um problema razoável [2] Um grande problema [3]

10) Você tem um(a) parceiro[espos(a)] ou colega de quarto?

- Não
 Parceiro ou colega, mas em outro quarto
 Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
 Parceiro na mesma cama

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...

(a) Ronco forte

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/semana
 1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/ semana

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/semana
 1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/ semana

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/semana
 1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/ semana

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/semana
 1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/ semana

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva:

Com que frequência no último mês?

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/semana
 1 ou 2 vezes/semana 3 ou mais vezes/ semana

Parte 4 – Doenças de pele associadas à endometriose

1) Das doenças de pele abaixo, qual você apresenta? (mais de uma opção pode ser assinalada)

- Acne (Espinhas)
- Alopecia areata (Áreas completamente peladas do couro cabeludo)
- Dermatite atópica
- Hidradenite supurativa
- Líquen plano
- Lúpus eritematoso
- Melasma
- Psoríase
- Rosácea
- Urticária crônica (> 6 semanas de duração)
- Vitiligo
- Não sei qual é o diagnóstico da minha doença de pele
- Não tenho nenhuma doença de pele
- Outras(s): _____

2) Quem realizou o diagnóstico da sua(s) doença(s) de pele?

- Médico DERMATOLOGISTA (especialista em doenças de pele)
- Médico generalista (clínico geral) ou de outra especialidade médica
- Meu diagnóstico não foi realizado por médico
- Não tenho nenhuma doença de pele

3) Você percebe que o comportamento da(s) sua(s) doença(s) de pele se altera(m) ou já se alterou em algum momento devido ao tratamento da endometriose?

- SIM, percebi MELHORA da(s) minha(s) doença(s) de pele com o tratamento da endometriose
- SIM, percebi PIORA da(s) minha(s) doença(s) de pele com o tratamento da endometriose
- SIM, percebi MELHORA de uma/algumas doença(s) de pele e PIORA de outra(s) com o tratamento da endometriose
- NÃO percebi alteração da(s) minha(s) doença(s) de pele com o tratamento da endometriose
- NUNCA fiz tratamento para endometriose

Caso tenha respondido "SIM, percebi MELHORA de uma/algumas doença(s) de pele e PIORA de outra(s)", especifique qual foi a alteração. Por exemplo: Acne - piora; Vitiligo - melhora; Melasma - sem alteração.

4) Sua(s) doença(s) de pele afeta(m) a sua qualidade de vida? (ex: constrangimento social, prejuízo no trabalho/estudos, impacto nas atividades de lazer, prejuízo da qualidade do sono, etc)

- Sim, muito
- Sim, um pouco
- Sim, de forma razoável
- Não

ANEXO 3: QUESTIONÁRIO PADRONIZADO (CONTROLES)

AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE, DEPRESSÃO, QUALIDADE DO SONO E DOENÇAS DE PELE EM MULHERES SAUDÁVEIS (CONTROLES)

1) Nome completo: _____

1) Data de nascimento: _____

2) Qual a sua idade (em anos)? _____

3) Em qual cidade e estado você mora? _____

4) Qual é a sua profissão atual? _____

5) Como você se autodeclara em relação à sua etnia/raça/cor?

Branca

Parda

Preta

Amarela (oriental)

Amarela (indígena)

6) Você mora acompanhada?

Sim, moro com minha família/companheiro(a)

Sim, moro com um amigo(a) ou colega(s)

Não, moro sozinha

7) Até que fase da escola você frequentou/estudou?

Nunca estudei

Entrei no ensino fundamental/primário

Entrei no ensino médio/segundo grau

Entrei no ensino superior/faculdade

8) Em relação ao seu peso, quando comparado a sua altura. Você está:

Abaixo do peso (magra)

Dentro do peso (normal)

Acima do peso (pesada)

Muito acima do peso (obesa)

Parte 2 – Avaliação de ansiedade e depressão

Agora, vamos entender como você está se sentindo na ÚLTIMA SEMANA.

1) Eu me sinto tensa ou contraída:

- A maior parte do tempo [3] Boa parte do tempo [2]
 De vez em quando [1] Nunca [0]

2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- Sim, do mesmo jeito que antes [0] Não tanto quanto antes [1]
 Só um pouco [2] Já não sinto mais prazer em nada [3]

3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- Sim, e de um jeito muito forte [3] Sim, mas não tão forte [2]
 Um pouco, mas isso não me preocupa [1] Não sinto nada disso [0]

4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- Do mesmo jeito que antes [0] Atualmente um pouco menos [1]
 Atualmente bem menos [2] Não consigo mais [3]

5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- A maior parte do tempo [3] Boa parte do tempo [2]
 De vez em quando [1] Raramente [0]

6) Eu me sinto alegre:

- Nunca [3] Poucas vezes [2]
 Muitas vezes [1] A maior parte do tempo [0]

7) Consigo ficar sentada à vontade e me sentir relaxada:

- Sim, quase sempre [0] Muitas vezes [1]
 Poucas vezes [2] Nunca [3]

8) Eu estou lenta para pensar e fazer as coisas:

- Quase sempre [3] Muitas vezes [2]
 De vez em quando [1] Nunca [0]

9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- Nunca [0] De vez em quando [1]
 Muitas vezes [2] Quase sempre [3]

10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- Completamente [3]
 Não estou mais me cuidando como deveria [2]
 Talvez não tanto quanto antes [1]
 Me cuido do mesmo jeito que antes [0]

11) Eu me sinto inquieta, como se eu não pudesse ficar parada em lugar nenhum:

- Sim, demais [3] Bastante [2]
 Um pouco [1] Não me sinto assim [0]

12) Fico esperando animada as coisas boas que estão por vir:

- Do mesmo jeito que antes [0] Um pouco menos do que antes [1]
 Bem menos do que antes [2] Quase nunca [3]

13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- A quase todo momento [3] Várias vezes [2]
 De vez em quando [1] Não sinto isso [0]

14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- Quase sempre [0] Várias vezes [1]
 Poucas vezes [2] Quase nunca [3]

Parte 2 – Avaliação da qualidade do sono

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o ÚLTIMO MÊS SOMENTE. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês.

1) Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

Hora usual de deitar: _____

2) Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

Número de minutos: _____

3) Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

Hora usual de levantar: _____

4) Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite: _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta.

5) Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

- | | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês [0] | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana [1] |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/semana [2] | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana [3] |

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

- | | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês [0] | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana [1] |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/semana [2] | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana [3] |

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

- | | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês [0] | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana [1] |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/semana [2] | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana [3] |

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

- | | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês [0] | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana [1] |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/semana [2] | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana [3] |

(e) Tossiu ou roncou forte

- | | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês [0] | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana [1] |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/semana [2] | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana [3] |

(f) Sentiu muito frio

- | | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês [0] | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana [1] |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/semana [2] | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana [3] |

(g) Sentiu muito calor

- | | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Nenhuma no último mês [0] | <input type="checkbox"/> Menos de 1 vez/semana [1] |
| <input type="checkbox"/> 1 ou 2 vezes/semana [2] | <input type="checkbox"/> 3 ou mais vezes/ semana [3] |

(h) Teve sonhos ruins

- Nenhuma no último mês [0] Menos de 1 vez/semana [1]
 1 ou 2 vezes/semana [2] 3 ou mais vezes/ semana [3]

(i) Teve dor

- Nenhuma no último mês [0] Menos de 1 vez/semana [1]
 1 ou 2 vezes/semana [2] 3 ou mais vezes/ semana [3]

(j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva: _____

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

- Nenhuma no último mês [0] Menos de 1 vez/semana [1]
 1 ou 2 vezes/semana [2] 3 ou mais vezes/ semana [3]

6) Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

- Muito boa [0] Boa [1]
 Ruim [2] Muito ruim [3]

7) Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

- Nenhuma no último mês [0] Menos de 1 vez/semana [1]
 1 ou 2 vezes/semana [2] 3 ou mais vezes/ semana [3]

8) No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordada enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

- Nenhuma no último mês [0] Menos de 1 vez/semana [1]
 1 ou 2 vezes/semana [2] 3 ou mais vezes/ semana [3]

9) Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

- Nenhuma dificuldade [0] Um problema leve [1]
 Um problema razoável [2] Um grande problema [3]

10) Você tem um(a) parceiro[esposo(a)] ou colega de quarto?

- Não
 Parceiro ou colega, mas em outro quarto

Parte 3 – Doenças de pele

1) Das doenças de pele abaixo, qual você apresenta? (mais de uma opção pode ser assinalada)

- Acne (Espinhas)
- Alopecia areata (Áreas completamente peladas do couro cabeludo)
- Dermatite atópica
- Hidradenite supurativa
- Líquen plano
- Lúpus eritematoso
- Melasma
- Psoríase
- Rosácea
- Urticária crônica (> 6 semanas de duração)
- Vitiligo
- Não sei qual é o diagnóstico da minha doença de pele
- Não tenho nenhuma doença de pele
- Outras(s): _____

2) Sua(s) doença(s) de pele afeta(m) a sua qualidade de vida? (ex: constrangimento social, prejuízo no trabalho/estudos, impacto nas atividades de lazer, prejuízo da qualidade do sono, etc)

- Sim, muito
- Sim, um pouco
- Sim, de forma razoável
- Não

ANEXO 3: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CASOS)



Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



CONEP em 04/08/2000

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE RESOLUÇÃO 466/2012

Convido a Senhora para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“ANSIEDADE, DEPRESSÃO, QUALIDADE DO SONO E DOENÇAS DE PELE EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE”**, que será desenvolvido por mim, Paula Hitomi Sakiyama, médica, com orientação do profissional médico dermatologista e Professor Dr. Hélio Amante Miot, da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual de São Paulo (UNESP) e com a colaboração dos médicos Dr. Caio Cesar Silva de Castro, Dra. Helena Zenedin Marchioro, Professora Dra. Cristiane Gisselda Gobo e Filipe Silva Linhares.

Estamos estudando a doença ENDOMETRIOSE. A sua participação no referido estudo será responder a algumas perguntas relacionadas aos seguintes aspectos: fatores relacionados à endometriose, como você está se sentindo em relação à sua doença (sintomas de ansiedade e depressão), como estão os seus hábitos de sono e sobre possíveis doenças de pele coexistentes. O questionário levará em torno de 10 a 15 minutos de duração. Há alguns riscos relacionados à pesquisa, como cansaço, aborrecimento ou constrangimento ao responder o questionário. Demais riscos não são presumíveis.

O SIGILO DOS DADOS É GARANTIDO E OS RESULTADOS GARANTEM O ANONIMATO. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados dos participantes da pesquisa e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, mas sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntária e não intencional, cujas consequências serão tratadas nos termos da lei. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas.

Os resultados desse estudo não trarão um benefício direto e imediato aos seus participantes individualmente. Seu benefício em participar será: contribuir para a investigação da co-ocorrência e da prevalência de “doenças de pele” em mulheres com “endometriose”. Dessa forma, você irá ajudar a comunidade médica a entender melhor sobre essa possível coexistência, a avaliar se o tratamento da endometriose pode interferir nas doenças de pele, assim como gerar dados que poderão contribuir para descobertas futuras de novos tratamentos. Além disso, irá ajudar na compreensão do impacto da endometriose na qualidade de vida das pacientes, por meio da investigação dos índices de ansiedade, depressão e distúrbios do sono.

Não haverá remuneração às participantes.

Não haverá custos para os participantes em relação às consultas realizados para esse estudo. Em qualquer etapa do estudo, a Senhora terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário, pela equipe de pesquisa. Assim como é garantido o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, custos com o tratamento e transporte.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) através do telefone (45) 3220-3092 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00h às 15:30h, na Rua Universitária, 1619 - Cascavel – Paraná. Caso você precise de orientação ou esclarecimentos, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dra. Paula Hitomi Sakiyama, no ambulatório do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), através do telefone (45) 3321-5151. Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue à Senhora devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas.

Participante da Pesquisa

Nome

Assinatura

Eu, Paula Hitomi Sakiyama, declaro que forneci todas as informações do projeto à participante.
Cascavel, _____ de _____ de 20_____.

Assinatura

Contatos da equipe de pesquisa:

Paula Hitomi Sakiyama: paulasakiyama@gmail.com (45) 3321-5151

Caio Cesar Silva de Castro: caio.castro@pucpr.br (41) 3222-0842

Cristiane Gisselda Gobo: cristiane.gobo@unioeste.br (45) 3321-5151

Filipe Silva Linhares: filipe__linhares@hotmail.com (45) 3321-5151

Helena Zenedin Marchioro: helena.marchioro@unesp.br (41) 3222-0842

Hélio Amante Miot: heliomiot@fmb.unesp.br (14) 3880-1001

ANEXO 4: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (CONTROLES)



Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
CONEP em 04/08/2000
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE RESOLUÇÃO 466/2012

Convido a Senhora para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“ANSIEDADE, DEPRESSÃO, QUALIDADE DO SONO E DOENÇAS DE PELE EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE”**. A pesquisa será desenvolvida por mim, Paula Hitomi Sakiyama, médica, com orientação do profissional médico dermatologista e Professor Dr. Hélio Amante Miot, da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual de São Paulo (UNESP) e com a colaboração dos médicos Dr. Caio Cesar Silva de Castro, Dra. Helena Zenedin Marchioro, Professora Dra. Cristiane Gisselda Gobo e Filipe Silva Linhares.

Estamos estudando a doença ENDOMETRIOSE. Para fazer este estudo é necessário comparar a frequência de doenças de pele, dos índices de ansiedade, depressão e qualidade do sono de pacientes com endometriose com aqueles de mulheres que não têm a doença. Por isso, você foi escolhida como um grupo controle da pesquisa por não ter endometriose e por não ser uma paciente regular do Serviço de Dermatologia da instituição. A sua participação no referido trabalho será responder a algumas perguntas relacionadas aos seguintes aspectos: como você está se sentindo em relação a sintomas de ansiedade e depressão, como estão os seus hábitos de sono e se você tem alguma doença de pele. O questionário levará em torno de 5 a 10 minutos de duração. Há alguns riscos relacionados à pesquisa, como cansaço, aborrecimento ou constrangimento ao responder o questionário. Demais riscos não são presumíveis.

O SIGILO DOS DADOS É GARANTIDO E OS RESULTADOS GARANTEM O ANONIMATO. Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados dos participantes da pesquisa e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, mas sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntária e não intencional, cujas consequências serão tratadas nos termos da lei. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas.

Os resultados desse estudo não trarão um benefício direto e imediato aos seus participantes individualmente. Seu benefício em participar será: contribuir para a investigação da co-ocorrência e da prevalência de “doenças de pele” em mulheres com “endometriose”. Dessa forma, você irá ajudar a comunidade médica a entender melhor sobre essa possível coexistência, a avaliar se o tratamento da endometriose pode interferir nas doenças de pele, assim como gerar dados que poderão contribuir para descobertas futuras de novos tratamentos. Além disso, irá ajudar na compreensão do impacto da

endometriose na qualidade de vida das pacientes, por meio da investigação dos índices de ansiedade, depressão e distúrbios do sono.

Não haverá remuneração às participantes.

As participantes não terão nenhum custo para participar desse estudo. Em qualquer etapa do estudo, a Senhora terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário, pela equipe de pesquisa. Assim como é garantido o direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, custos com o tratamento e transporte.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) através do telefone (45) 3220-3092 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00h às 15:30h, na Rua Universitária, 1619 - Cascavel – Paraná. Caso você precise de orientação ou esclarecimentos, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dra. Paula Hitomi Sakiyama, no ambulatório do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), através do telefone (45) 3321-5151. Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue à Senhora devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Após terem sido sanadas todas as minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas.

Participante da Pesquisa

Nome Assinatura

Eu, Paula Hitomi Sakiyama, declaro que forneci todas as informações do projeto à participante.
Cascavel, _____ de _____ de 20____.

Assinatura

Contatos da equipe de pesquisa:

Paula Hitomi Sakiyama: paulasakiyama@gmail.com (45) 3321-5151

Caio Cesar Silva de Castro: caio.castro@pucpr.br (41) 3222-0842

Cristiane Gisselda Gobo: cristiane.gobo@unioeste.br (45) 3321-5151

Filipe Silva Linhares: filipe__linhares@hotmail.com (45) 3321-5151

Helena Zenedin Marchioro: helena.marchioro@unesp.br (41) 3222-0842

Hélio Amante Miot: heliomiot@fmb.unesp.br (14) 3880-1001

ANEXO 6: DECLARAÇÃO DE ALTERAÇÃO DO TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de



DECLARAÇÃO DE ALTERAÇÃO DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA

Objetivo Acadêmico: (x) Dissertação de Mestrado
() Tese de Doutorado

Título constante no parecer de aprovação do projeto pelo CEP/CEUA:

Avaliação de ansiedade, depressão, qualidade do sono e doenças de pele em mulheres com endometriose.

Título final do trabalho (constante na capa da dissertação ou tese):

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

Data da reunião do CEP/CEUA que aprovou o projeto: 07/08/2021.

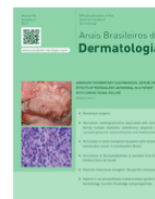
Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP e/ou CEUA.

Nome/assinatura do(a) Orientador(a)

Nome/assinatura do(a) Discênte

ANEXO 7: PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO

Anais Brasileiros de Dermatologia 2022;97(4):478–490



REVIEW

Update on the pathogenesis of vitiligo[☆]

Helena Zenedin Marchioro ^a, Caio César Silva de Castro ^b,
Vinicius Medeiros Fava ^c, Paula Hitomi Sakiyama ^d, Gerson Dellatorre ^a,
Hélio Amante Miot ^{e,*}

^a Medical Residency in Dermatology, Hospital Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba, PR, Brazil

^b Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

^c The Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada

^d Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, Brazil

^e Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brazil

Received 16 August 2021; accepted 21 September 2021

Available online 25 May 2022

KEYWORDS

Autoimmunity;
Oxidative stress;
Pigmentation;
Vitiligo

Abstract Vitiligo is a complex disease whose pathogenesis results from the interaction of genetic components, metabolic factors linked to cellular oxidative stress, melanocyte adhesion to the epithelium, and immunity (innate and adaptive), which culminate in aggression against melanocytes. In vitiligo, melanocytes are more sensitive to oxidative damage, leading to the increased expression of proinflammatory proteins such as HSP70. The lower expression of epithelial adhesion molecules, such as DDR1 and E-cadherin, facilitates damage to melanocytes and exposure of antigens that favor autoimmunity. Activation of the type 1-IFN pathway perpetuates the direct action of CD8⁺ cells against melanocytes, facilitated by regulatory T-cell dysfunction. The identification of several genes involved in these processes sets the stage for disease development and maintenance. However, the relationship of vitiligo with environmental factors, psychological stress, comorbidities, and the elements that define individual susceptibility to the disease are a challenge to the integration of theories related to its pathogenesis.

© 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Vitiligo is a chronic, acquired dyschromia that promotes autoimmune aggression against melanocytes, resulting in

hypochromic or achromic macules and patches on the skin and mucous membranes, with possible involvement of hair follicles, in different extensions of the skin, which may accompany systemic manifestations (e.g., sensorineural deafness, uveitis, thyroiditis). Its pathogenesis is multifactorial; however, the exact mechanisms that integrate the individual genetic susceptibility, melanocyte auto aggression, and failure of immune tolerance mechanisms are still not fully elucidated.

[☆] Study conducted at the Department of Dermatology, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brazil.

* Corresponding author.

E-mail: helio.a.miot@unesp.br (H.A. Miot).

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.008>

0365-0596/© 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).