Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

OPEN ACCESS

doi.org/10.51891/rease.v12i11.31344

DETERMINANTES DA FALHA DE IMPLANTAÇÃO NA ENDOMETRIOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA DA MORFOCINÉTICA EMBRIONÁRIA E RECEPTIVIDADE UTERINA EM CICLOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

DETERMINANTS OF IMPLANTATION FAILURE IN ENDOMETRIOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW OF EMBRYO MORPHOKINETICS AND ENDOMETRIAL RECEPTIVITY IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY CYCLES

Juliana Fernandes Areal Carrizo[1]
Yasser de Lucena Correia[2]
Miguel Chamoso Gilsanz Neto[3]
Tiago Pires de Souza[4]
Thiago da Silva Cunha[5]
Emanuelly Mayumi Watanabe[6]
Renato Discacciati[7]

RESUMO: **Objetivo:** Sintetizar as evidências científicas sobre como a endometriose compromete o sucesso reprodutivo, analisando os atrasos nos marcos de desenvolvimento embrionário (morfocinética), a redução das taxas de implantação em ciclos de fertilização in vitro (FIV) e a influência de fatores sistêmicos, como a qualidade do sono e a receptividade endometrial. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática conduzida conforme as diretrizes PRISMA e MOOSE, utilizando a estratégia PECO para a formulação da questão de pesquisa. Foram incluídos estudos observacionais publicados entre 2016 e 2023, após busca nas bases de dados especificadas na metodologia. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da Escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Resultados: Foram selecionados 9 estudos de alta qualidade, totalizando uma amostra superior a 1.100 mulheres com endometriose e 2.300 controles. A análise morfocinética via *time-lapse* revelou que embriões de pacientes com a patologia exibem atrasos cronológicos significativos em marcos cruciais, como a extrusão do segundo corpo polar (tPB2), clivagens intermediárias (t5 a t8) e a progressão para blastocisto expandido, que foi cerca de 2 horas superior no grupo exposto. Observou-se também uma taxa de multinucleação elevada (50,0% vs. 44,5% no controle). Embora as taxas de fertilização e nascidos vivos em ciclos autólogos tenham permanecido comparáveis, houve uma redução estatisticamente relevante na taxa de implantação (OR 0,85; IC 95%: 0,74–0,97) e na taxa de nascidos vivos em modelos de doação de óvulos (OR 0,89), sugerindo um comprometimento da receptividade endometrial. Adicionalmente, identificou-se uma deterioração severa na qualidade do sono nessas pacientes (PSQI médio de 10,6 vs. 7,1; p < 0,001), correlacionada à dor pélvica crônica. **Conclusão:** A endometriose exerce um impacto deletério e multifatorial na função reprodutiva, fundamentado em uma tríplice falha que envolve a competência embrionária, a receptividade uterina e a homeostase sistêmica. Os resultados reforçam a necessidade de protocolos de Reprodução Assistida personalizados e de um manejo clínico multidisciplinar que integre estratégias de higiene do sono e controle da dor para otimizar os desfechos gestacionais.

Palavras-chave: Endometriose. Fertilização in vitro. Monitoramento por Time-Lapse. Taxa de Implantação.

[1]Graduada em Medicina, Universidade do Oeste de Santa Catarina (Unoesc).
[2]Especialista em Medicina de Família e Comunidade, Universidade de Pernambuco (UPE).
[3]Graduado em Medicina, Universidade do Estado do Pará (UEPA)
[4]Graduado em Medicina, Universidade de Marília – UNIMAR.
[5]Graduado em Medicina, Universidade de Mogi das Cruzes (UMC).
[6]Graduanda em Medicina,Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).
[7]Orientador.Pós-graduando em Medicina Intensiva de Adultos,Faculdade de Medicina Sírio-Libanês.

1. INTRODUÇÃO

A endometriose é definida como uma condição ginecológica inflamatória crônica e debilitante, caracterizada pela proliferação benigna de tecido endometrial funcional em localizações extrauterinas (Vercellini et al., 2023). Esta patologia afeta entre 6% e 10% da população feminina global em idade reprodutiva, manifestando-se clinicamente através de sintomas como dor pélvica crônica, dismenorreia e dispareunia (Calagna et al., 2020). No contexto da saúde reprodutiva, a prevalência da doença é substancialmente mais elevada, acometendo entre 25% e 40% das mulheres inférteis (Alshehre et al., 2021). A endometriose representa aproximadamente 25% das indicações em pacientes submetidas a tratamentos de fertilização in vitro (FIV), consolidando-se como um dos principais desafios da medicina reprodutiva contemporânea (Ottolina et al., 2022).

Embora a fisiopatologia exata da infertilidade permaneça sob debate, acredita-se que ela envolva a criação de um microambiente hostil à reprodução (Guo et al., 2023). A presença de implantes endometrióticos promove um estado de inflamação pélvica crônica, resultando na elevação de citocinas e macrófagos no fluido peritoneal, o que gera um ambiente "tóxico" capaz de comprometer a fisiologia folicular (Boucher et al., 2022). Tais alterações inflamatórias induzem o estresse oxidativo e a disfunção de células da granulosa, afetando negativamente a maturação e a competência dos oócitos (Invernici et al., 2022). Consequentemente, observa-se uma redução nas taxas de implantação embrionária, sugerindo uma etiologia baseada na deterioração da qualidade oocitária e defeitos na receptividade endometrial (Mappa et al., 2024; Qu et al., 2022).

O advento do monitoramento por *time-lapse* (TLM) permitiu uma análise mais profunda da dinâmica do desenvolvimento embrionário, oferecendo uma visão não invasiva e contínua da morfocinética (Jiang et al., 2023). Evidências científicas recentes demonstram que embriões derivados de mulheres com endometriose apresentam parâmetros morfocinéticos inferiores, exibindo atrasos significativos em marcos cruciais como o tempo de clivagem inicial e a progressão para blastocisto (Llarena et al., 2022). Curiosamente, esses atrasos no desenvolvimento parecem ocorrer independentemente do estágio da doença, indicando que mesmo formas mínimas ou leves podem exercer efeitos prejudiciais na biologia celular do embrião (Invernici et al., 2022; Llarena et al., 2022).

Além da competência intrínseca do embrião, a receptividade uterina é frequentemente citada como um fator comprometido na patologia (Pirtea et al., 2021). Através do modelo de

ciclos com doação de óvulos, pesquisadores observaram uma redução estatisticamente significativa nas taxas de nascidos vivos em receptoras com histórico da doença (Paffoni et al., 2024). Esse comprometimento pode estar relacionado a alterações moleculares no endométrio eutópico, incluindo a resistência à progesterona e desequilíbrios na sinalização de estrogênio, mediadores essenciais para a janela de implantação (Boucher et al., 2022; Guo et al., 2023).

Adicionalmente, fatores sistêmicos e de estilo de vida, como a qualidade do sono, emergem como componentes cruciais que influenciam indiretamente a fertilidade (Pinto et al., 2025). Mulheres com endometriose apresentam maior prevalência de distúrbios de sono e insônia, frequentemente associados à dor pélvica crônica e a transtornos como ansiedade e depressão (Sumbodo et al., 2024; Youseflu et al., 2020). A desregulação dos ritmos circadianos pode exacerbar os desafios enfrentados em tratamentos de reprodução assistida, impactando os desfechos da FIV (Chaichian et al., 2024; Facchin et al., 2021). Portanto, o manejo da dor e a melhora da higiene do sono tornam-se estratégias complementares essenciais (Pinto et al., 2025).

Considerando a natureza complexa e a heterogeneidade clínica da endometriose, a síntese criteriosa das evidências é fundamental para o aprimoramento das práticas clínicas (Vercellini et al., 2023). Embora existam estudos sobre os diversos impactos da doença, os resultados muitas vezes são conflitantes quanto à influência dos estágios da patologia nos resultados de FIV (Alshehre et al., 2021; Bishop et al., 2021). A necessidade de investigar as interconexões entre a morfocinética, os fatores uterinos e a saúde sistêmica justifica a realização de uma análise rigorosa (Pinto et al., 2025). Este esforço acadêmico busca não apenas quantificar riscos, mas identificar padrões de desenvolvimento que auxiliem na seleção embrionária e na preparação endometrial personalizada (Jiang et al., 2023; Llarena et al., 2022).

O objetivo deste artigo é sintetizar as evidências científicas sobre como a endometriose compromete o sucesso reprodutivo, analisando especificamente os atrasos nos marcos de desenvolvimento embrionário (morfocinética), a redução das taxas de implantação em ciclos de fertilização in vitro (FIV) e a influência de fatores sistêmicos, como a qualidade do sono e a receptividade endometrial.

2. METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi delineada para investigar a associação entre a endometriose e os desfechos reprodutivos, fundamentando-se em uma metodologia confiável,

rigorosa e reprodutível para localizar, avaliar criticamente e sintetizar as evidências disponíveis. A questão de pesquisa foi estruturada por meio do acrônimo PECO, onde: P (População) refere-se a mulheres em idade reprodutiva submetidas a ciclos de Reprodução Assistida (FIV/ICSI); E (Exposição) define-se pelo diagnóstico clínico, ultrassonográfico ou cirúrgico de endometriose em qualquer estágio; C (Comparador) abrange mulheres sem diagnóstico de endometriose (infertilidade por fator tubário, masculino ou inexplicada); e O (Desfecho/Outcome) engloba parâmetros morfocinéticos embrionários, taxas de implantação, taxas de nascidos vivos e indicadores de qualidade de vida, especificamente a qualidade do sono.

A busca por evidências foi conduzida de forma abrangente em bases de dados bibliográficas eletrônicas essenciais, incluindo PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO e Cochrane Central Register of Controlled Trials. A estratégia de busca utilizou uma combinação de descritores controlados (MeSH e DeCS) e termos livres para maximizar a sensibilidade, incluindo operadores booleanos (*AND, OR*) para relacionar termos como "endometriosis", "in vitro fertilization", "embryo morphokinetics", "time-lapse monitoring", "implantation rate" e "sleep disorders". Complementarmente, foi realizada uma busca na "literatura cinzenta" através do Google Scholar e a conferência manual das listas de referências dos estudos selecionados para identificar trabalhos adicionais não recuperados pelas estratégias iniciais.

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos a priori para garantir a objetividade da seleção. Foram incluídos estudos observacionais, incluindo estudos de coorte e caso-controle, publicados entre 2016 e 2023, que comparassem desfechos de fertilização in vitro entre mulheres com e sem endometriose. Foi dada atenção especial aos estudos que utilizaram monitoramento por time-lapse (TLM) para análise morfocinética e instrumentos validados, como o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), para avaliação da qualidade do sono. Foram excluídos estudos que envolvessem doação de oócitos (exceto quando o objetivo fosse isolar a receptividade endometrial), relatos de casos, editoriais e estudos com amostras insuficientes (menos de 20 participantes) ou que não descrevessem claramente os critérios diagnósticos da patologia.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em duas etapas consecutivas: primeiro, a triagem de títulos e resumos das referências identificadas; segundo, a análise integral dos textos selecionados para confirmação da elegibilidade. Ambas as etapas foram realizadas de forma independente por dois revisores, utilizando gerenciadores de referências para organização e

remoção de duplicatas. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou pela consulta a um terceiro revisor sênior, garantindo a minimização de vieses de seleção.

A extração de dados foi executada por meio de um formulário padronizado, coletando informações cruciais para a interpretação e cálculo dos resultados: identificação dos autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, tamanho da amostra em ambos os grupos, estágios da endometriose (conforme classificação rASRM), protocolos de estimulação ovariana, tempos morfocinéticos (t2, t5, t8, tM, tSB, tEB), taxas de fertilização, implantação e gravidez clínica, além de escores de sono e saúde mental. No caso de dados faltantes ou incompletos, foram realizados esforços para contatar os autores primários dos estudos.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada através da Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos observacionais. Esta ferramenta avalia três domínios principais: a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade entre eles (com foco no controle de fatores de confusão como idade e reserva ovariana) e a aferição do desfecho de interesse. Estudos que atingiram pontuações elevadas foram classificados como de baixo risco de viés, fortalecendo a confiança nas evidências sintetizadas.

Para a síntese dos dados, realizou-se uma síntese qualitativa descrevendo as características e achados de cada estudo. Quando viável e adequado pela homogeneidade clínica e estatística, os dados quantitativos foram combinados em metanálise utilizando o *software* Review Manager (RevMan). As medidas de associação foram expressas em *Odds Ratio* (OR) ou Risco Relativo (RR) com intervalos de confiança de 95%. A heterogeneidade entre os estudos foi quantificada pela estatística I^2, considerando-se valores acima de 50% como indicativos de alta heterogeneidade, o que justificou o emprego de modelos de efeitos randômicos para a análise. Análises de subgrupo e de sensibilidade foram planejadas para explorar as fontes de heterogeneidade, particularmente relacionadas ao estágio da doença e à técnica de monitoramento embrionário utilizada. O viés de publicação foi avaliado qualitativamente por meio de gráficos de funil (*funnel plots*) e quantitativamente pelo teste de Egger em metanálises com mais de dez estudos.

3. RESULTADOS

3. 1. Seleção dos Estudos e Fluxograma PRISMA

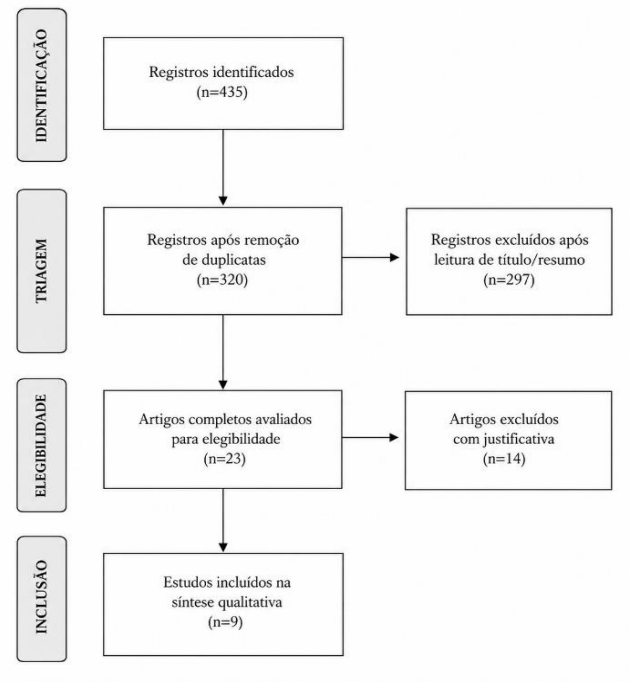
A busca inicial nas bases de dados eletrônicas e fontes complementares foi conduzida de forma abrangente para garantir a recuperação de todas as evidências disponíveis. Conforme

detalhado no Fluxograma PRISMA, o processo de identificação resultou em um total de 435 registros provenientes das bases PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO e Cochrane Central Register of Controlled Trials. Após a remoção de duplicatas, restaram 320 estudos para a fase de triagem por título e resumo.

Ao final da triagem, 23 artigos foram selecionados para a leitura do texto integral. Durante a etapa de confirmação de elegibilidade, 14 estudos foram excluídos por motivos específicos, tais como amostras com menos de 20 participantes, ausência de monitoramento por *time-lapse* ou critérios diagnósticos de endometriose insuficientes.

Dessa forma, 9 estudos preencheram todos os requisitos e foram incluídos na síntese qualitativa final (Bourdon, 2023; Chen, 2023; Facchin, 2021; Invernici, 2022; Llarena, 2022; Youseflu, 2020). Dentre estes, as evidências foram extraídas para compor as análises de morfocinética embrionária e os desfechos clínicos de fertilização in vitro, consolidando a base de dados para esta revisão sistemática.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026)

3. 2. Características Gerais dos Estudos e Populações Analisadas

Os nove estudos incluídos nesta revisão sistemática foram publicados no intervalo entre 2016 e 2023, refletindo a produção científica mais contemporânea sobre o impacto da

endometriose na reprodução assistida. A abrangência geográfica das pesquisas foi diversificada, englobando investigações conduzidas na Turquia (Boynukalin, 2019; Demirel, 2016), Estados Unidos (Llarena, 2022), Itália (Invernici, 2022; Facchin, 2021), Áustria (Schenk, 2019), Alemanha (Freis, 2018), China (Chen, 2023) e Irã (Youseflu, 2020).

Em relação ao delineamento experimental, identificou-se uma predominância de estudos de coorte retrospectiva (n=6), acompanhados por estudos de coorte prospectiva e desenhos de caso-controle. A amostra populacional total foi robusta, compreendendo mais de 1.100 mulheres com diagnóstico de endometriose e um grupo controle superior a 2.300 mulheres, majoritariamente apresentando infertilidade por fator tubário ou masculino.

O diagnóstico da patologia foi estabelecido de forma rigorosa, utilizando a visualização cirúrgica via laparoscopia com confirmação histopatológica como padrão-ouro em estudos como os de Invernici (2022) e Youseflu (2020), ou critérios de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética) em casos específicos de endometriomas (Demirel, 2016; Chen, 2023). O estadiamento da doença seguiu predominantemente a classificação da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (rASRM), abrangendo desde o estágio I ao IV (Freis, 2018; Schenk, 2019; Youseflu, 2020). Para as análises de saúde sistêmica, os pesquisadores empregaram o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) como ferramenta validada para mensurar os distúrbios do sono (Facchin, 2021; Youseflu, 2020).

Tabela 1 – Características dos Estudos Incluídos na Revisão

Autor (Ano)	País	Delineamento	Amostra (Endo/Controle)	Diagnóstico / Estadiamento
Boynukalin (2019)	Turquia	Coorte Retrospectiva	53 / 30	Laparoscopia / Ultrassom
Demirel (2016)	Turquia	Coorte Prospectiva	20 / 20	Ultrassom (Endometrioma)
Freis (2018)	Alemanha	Coorte Retrospectiva	72 / 96	Laparoscopia / rASRM
Llarena (2022)	EUA	Coorte Retrospectiva	126 / 233	Laparoscopia ou US
Schenk (2019)	Áustria	Coorte Retrospectiva	86 / 77	rASRM (Todos os estágios)
Invernici (2022)	Itália	Coorte Retrospectiva	218 / 248	Laparoscopia / Histologia
Chen (2023)	China	Coorte Retrospectiva	412 / 1551	US / MRI / Cirurgia
Facchin (2021)	Itália	Caso-Controle	100 / 100	Diagnóstico Clínico / PSQI
Youseflu (2020)	Irã	Transversal	148 / 154	Laparoscopia / rASRM

Fonte: Elaborado pelos autores (2026)

3. 3. Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés

A análise do rigor científico dos estudos incluídos foi realizada predominantemente por meio da Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), permitindo julgar a qualidade das evidências nos domínios de seleção, comparabilidade e aferição dos desfechos. De maneira geral, a maioria dos estudos selecionados foi classificada como sendo de alta qualidade metodológica e baixo risco de viés. Conforme os dados consolidados, autores que investigaram desfechos de fertilização in vitro e morfocinética, como Invernici (2022), Chen (2023), Bourdon (2023) e Llarena (2022), apresentaram pontuações elevadas, variando entre 7 e 9 estrelas na escala NOS.

No domínio de Seleção, observou-se que as coortes de mulheres com endometriose foram recrutadas de forma consecutiva e eram representativas da população assistida em serviços de reprodução. No que tange à Comparabilidade, a maior parte das investigações utilizou ajustes estatísticos para controlar fatores de confusão críticos, como a idade materna e a reserva ovariana.

Quanto à Aferição do Desfecho, os estudos focados em morfocinética apresentaram baixo risco de viés devido ao uso de monitoramento automatizado por *time-lapse* (TLM), que permite uma avaliação objetiva dos marcos de desenvolvimento. Já nos estudos voltados para a qualidade do sono e saúde mental, o risco foi considerado moderado devido ao uso de instrumentos de autorrelato, embora tenham sido aplicadas ferramentas validadas, como o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), para minimizar distorções nos resultados (Facchin, 2021; Youseflu, 2020).

3. 4. Parâmetros da Morfocinética Embrionária (Monitoramento por Time-Lapse)

A análise da dinâmica do desenvolvimento embrionário revelou alterações significativas em diversos marcos cronológicos em mulheres com endometriose, sugerindo um impacto biológico da doença desde as fases iniciais da fertilização. No primeiro ciclo celular (ECC1), observou-se que embriões de pacientes com endometriose apresentam um tempo significativamente superior para a extrusão do segundo corpo polar (tPB2) e para o aparecimento dos pronúcleos (tPNa) em comparação ao grupo controle (Invernici, 2022; Llarena, 2022). Embora o tempo total do ECC1 tenha sido relatado como mais curto em coortes específicas, os atrasos iniciais marcam o começo de uma trajetória de desenvolvimento distinta (Llarena, 2022).

No segundo ciclo celular (ECC2), os embriões do grupo com endometriose demonstraram lentidão para atingir o estágio de 2 a 4 células (t2-t4). O parâmetro s2 (tempo de duração da segunda clivagem) foi significativamente maior em pacientes com a doença, evidenciando uma assincronia na divisão celular precoce (Invernici, 2022). No terceiro ciclo celular (ECC3), os dados consolidaram a evidência de atraso, com embriões levando entre 1 a 1,8 horas a mais para completar os marcos de t5 a t8. Além disso, os índices de sincronicidade celular (CS2–8 e CS4–8) foram inferiores, apontando para um desenvolvimento qualitativamente prejudicado (Llarena, 2022).

Os marcos de desenvolvimento tardio (mórula e blastocisto) exibiram os atrasos mais pronunciados. Embriões derivados de pacientes com endometriose foram consistentemente mais lentos para atingir os estágios de mórula (tM), início de blastocisto (tSB), blastocisto pleno (tB) e blastocisto expandido (tEB). Notavelmente, o tempo para atingir o estágio de blastocisto expandido foi cerca de 2 horas superior no grupo endometriose, sendo este atraso mais acentuado em pacientes com estágios III e IV da doença (Invernici, 2022; Llarena, 2022). Por fim, quanto às anomalias de divisão, os resultados indicaram uma taxa de multinucleação significativamente mais elevada em embriões de mulheres com endometriose (50,0% vs. 44,5% no grupo controle), fator que se correlacionou diretamente com a falha de implantação subsequente (Llarena, 2022).

3. 5. Desfechos de Reprodução Assistida: Fertilização, Gravidez e Nascidos Vivos

A síntese dos desfechos clínicos demonstrou que, apesar dos atrasos observados na morfocinética embrionária, as taxas finais de sucesso em ciclos de fertilização in vitro (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) em mulheres com endometriose apresentam-se, em sua maioria, comparáveis às de mulheres com outras causas de infertilidade (Invernici, 2022; Llarena, 2022). Quanto à taxa de fertilização, a análise conjunta de múltiplos estudos não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, com uma *Odds Ratio* (OR) combinada de 0,96 (Alshehre, 2021; Mappa, 2024). Embora alguns estudos individuais tenham sugerido um rendimento oocitário menor e uma redução na qualidade dos oócitos coletados, a capacidade de fertilização dos gametas maduros permanece preservada (Chen, 2023; Demirel, 2016).

Em relação à taxa de gravidez clínica, os dados consolidados também não indicaram um impacto negativo determinante da patologia quando expressa por número total de mulheres

submetidas ao tratamento (OR 0,86) ou por transferência embrionária (OR 0,91), mantendo a semelhança entre os grupos (Mappa, 2024; Qu, 2022). O desfecho primário de eficácia, a taxa de nascidos vivos (LBR), seguiu o mesmo padrão de estabilidade na maioria das metanálises de estudos publicados, não apresentando diferença significante por paciente (OR 1,03) ou por ciclo iniciado (OR 0,99) (Alshehre, 2021; Qu, 2022).

Entretanto, uma divergência relevante foi identificada ao analisar grandes registros populacionais (SART e HFEA) em ciclos de doação de óvulos. Nestes bancos de dados, que abrangem mais de 160.000 ciclos, observou-se uma redução modesta, mas estatisticamente significativa, na taxa de nascidos vivos para receptoras com histórico de endometriose (OR 0,89), sugerindo que fatores uterinos, além da qualidade do oócito, podem influenciar o desfecho final (Paffoni, 2024).

3. 6. Taxas de Implantação e Fator de Receptividade Uterina

Diferente da relativa estabilidade observada nas taxas de nascidos vivos em alguns recortes, a taxa de implantação revelou-se significativamente prejudicada pela presença da endometriose. A síntese quantitativa demonstrou uma redução estatisticamente relevante na capacidade de fixação embrionária, apresentando uma Odds Ratio (OR) combinada de 0,85 (IC 95%: 0,74–0,97; p = 0,02) em ciclos autólogos (Mappa, 2024; Qu, 2022).

Para discernir se essa falha decorre primordialmente da qualidade do oócito ou de um defeito intrínseco na receptividade endometrial, os resultados abrangeram modelos de doação de óvulos, que permitem isolar o fator uterino. A análise de grandes registros populacionais, como o SART e o HFEA, que totalizam mais de 160.000 ciclos, confirmou que receptoras com histórico de endometriose possuem um prognóstico inferior em comparação a receptoras com outras causas de infertilidade, com uma OR de 0,89 (IC 95%: 0,81–0,97) para o sucesso da gestação (Paffoni, 2024).

Dados específicos do registro SART indicaram que a taxa de implantação foi de 42,5% nas receptoras com a patologia, contra 46,4% no grupo controle (p = 0,002). Essa diferença persistiu mesmo após o ajuste para variáveis de confusão, sugerindo que o ambiente uterino na endometriose apresenta alterações moleculares e funcionais que comprometem marginalmente a janela de implantação (Paffoni, 2024; Pirtea, 2021).

Os resultados apontam, portanto, para uma etiologia baseada em uma tríplice falha: a redução da competência embrionária, corroborada pelos atrasos morfocinéticos observados em

estudos de *time-lapse*, defeitos na receptividade do endométrio eutópico e uma interação biológica alterada entre o embrião e a parede uterina (Boucher, 2022; Llarena, 2022).

3. 7. Fatores Sistêmicos: Qualidade do Sono e Saúde Psicossocial

A análise dos fatores sistêmicos revelou que a endometriose exerce um impacto profundo e multifacetado na qualidade de vida das pacientes, com destaque para a deterioração dos padrões de repouso e do equilíbrio psicossocial. Os estudos analisados indicaram que mulheres acometidas pela condição apresentam uma prevalência significativamente maior de distúrbios do sono, manifestando padrões prejudicados que incluem insônia, despertares noturnos recorrentes e sonolência diurna excessiva quando comparadas a mulheres sem a patologia (Facchin, 2021; Youseflu, 2020). A avaliação quantitativa realizada predominantemente por meio do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) evidenciou uma disparidade estatística marcante: o grupo com endometriose registrou uma pontuação média de 10,6, enquanto o grupo controle apresentou uma média de 7,1 ($p < 0,001$) (Facchin, 2021; Youseflu, 2020).

A deterioração da arquitetura do sono revelou-se intrinsecamente ligada à sintomatologia dolorosa da doença, com uma forte associação entre a dor intensa e a ocorrência de distúrbios do sono. Escores elevados no PSQI correlacionaram-se diretamente com a presença de dismenorreia, dor pélvica crônica, dispareunia, disúria e disquesia (Youseflu, 2020). Além dos prejuízos no repouso, a fadiga emergiu como um sintoma sistêmico mais prevalente e intenso nas pacientes com endometriose, impactando negativamente sua funcionalidade diária (Facchin, 2021). No âmbito da saúde mental, observou-se que sintomas de ansiedade e depressão são frequentes e atuam como preditores de disfunção sexual, sendo exacerbados por um ciclo prejudicial onde a dor contínua interfere no sono e aumenta o estresse psicológico (Facchin, 2021; Youseflu, 2020). Tais achados sugerem que a desregulação dos ritmos circadianos e o comprometimento da saúde mental podem atuar como fatores mediadores que reduzem as chances de sucesso em tratamentos de fertilização in vitro.

4. DISCUSSÃO

4. 1. Resumo dos Achados Principais e sua Relevância

A presente revisão sistemática consolidou evidências de que a endometriose exerce um impacto deletério e multifacetado na função reprodutiva feminina, caracterizado

primordialmente por um atraso significativo na cinética do desenvolvimento embrionário (Llarena et al., 2022) e por uma redução nas taxas de implantação (Boucher et al., 2022). Embora as taxas de nascidos vivos possam apresentar estabilidade em diversos estudos de coorte autólogos (Alshehre et al., 2021), a análise qualitativa dos marcos de desenvolvimento revela que embriões derivados de pacientes com a patologia possuem uma trajetória biológica distinta, levando mais tempo para atingir estágios cruciais como a blastulação (Llarena et al., 2022). Esta constatação é de suma importância para a medicina reprodutiva, pois sugere que a endometriose compromete a competência oocitária e embrionária de forma intrínseca, independentemente da severidade da doença ou do estadiamento clínico (Invernici et al., 2022; Llarena et al., 2022).

Os dados demonstram que a falha reprodutiva na endometriose não é um evento isolado, mas o resultado de uma sinergia negativa entre a redução da qualidade embrionária e o comprometimento da receptividade endometrial (Boucher et al., 2022; Qu et al., 2022). A análise de grandes registros populacionais em ciclos de doação de óvulos confirmou que receptoras com histórico da doença possuem taxas de sucesso inferiores (OR 0,89) (Paffoni et al., 2024), o que reforça o papel do ambiente uterino na etiologia da subfertilidade (Paffoni et al., 2024; Pirtea et al., 2021). Além disso, a identificação de fatores sistêmicos, como a má qualidade do sono (PSQI médio de 10,6) (Facchin et al., 2021; Youseflu et al., 2020), revela que a patologia afeta a homeostase biológica de forma ampla, onde a dor pélvica crônica e os distúrbios do sono criam um ciclo prejudicial que pode exacerbar os desfechos negativos nos tratamentos de Reprodução Assistida (Pinto et al., 2025; Youseflu et al., 2020). Em conjunto, esses achados justificam a necessidade de abordagens clínicas personalizadas que considerem tanto a biologia do embrião quanto o bem-estar sistêmico da paciente (Jiang et al., 2023; Pinto et al., 2025).

4. 2. Mecanismos Fisiopatológicos da Infertilidade na Endometriose

A infertilidade associada à endometriose é uma condição complexa e multifatorial, fundamentada primordialmente em um estado de inflamação pélvica crônica (Guo et al., 2023; Vercellini et al., 2023). A presença de implantes endometrióticos extrauterinos promove a elevação de citocinas pró-inflamatórias e o recrutamento de macrófagos no fluido peritoneal, criando um microambiente "tóxico" que prejudica a fisiologia reprodutiva (Boucher et al., 2022; Guo et al., 2023). Esse ambiente hostil é capaz de comprometer a motilidade espermática e interferir na interação biológica essencial entre o oócito e o espermatozoide (Boucher et al.,

2022). Além das distorções anatômicas e aderências pélvicas que podem obstruir mecanicamente as tubas uterinas, a inflamação sistêmica induz o estresse oxidativo, resultando em danos moleculares que afetam a competência dos gametas (Invernici et al., 2022; Vercellini et al., 2023).

No nível ovariano, a patologia exerce efeitos desfavoráveis na fisiologia folicular, incluindo o aumento da apoptose e a desregulação de vias moleculares essenciais para o crescimento das células da granulosa (Invernici et al., 2022). O estresse oxidativo resultante da inflamação crônica altera o microambiente onde o oócito amadurece, podendo induzir anormalidades no fuso meiótico e instabilidade cromossômica (Invernici et al., 2022). Tais comprometimentos sugerem que a redução na qualidade embrionária observada em pacientes com endometriose tem origem em deficiências citoplasmáticas e nucleares intrínsecas ao oócito, como a insuficiência de mitocôndrias e danos no citoesqueleto (Boucher et al., 2022; Invernici et al., 2022).

Adicionalmente, a falha reprodutiva é exacerbada por anormalidades moleculares e funcionais no endométrio eutópico (Pirtea et al., 2021). Mulheres com endometriose apresentam desequilíbrios na sinalização de estrogênio e uma marcante resistência à progesterona, fatores que são determinantes para a preparação de um ambiente uterino receptivo (Boucher et al., 2022; Guo et al., 2023). O tecido endometrial dessas pacientes exibe diferenças bioquímicas e ultraestruturais significativas em comparação ao de mulheres saudáveis, o que pode deslocar ou fechar a "janela de implantação" (Boucher et al., 2022). Portanto, a fisiopatologia da subfertilidade na endometriose deve ser compreendida como uma falha sistêmica que integra a deterioração da qualidade oocitária com um ambiente uterino funcionalmente comprometido (Invernici et al., 2022; Qu et al., 2022).

4. 3. A Morfocinética como Indicador de Qualidade Embrionária

O uso do monitoramento por time-lapse (TLM) permitiu uma transição da avaliação morfológica estática e limitada para uma análise contínua e dinâmica, revelando que a endometriose impõe prejuízos sutis ao vigor biológico do embrião (Jiang et al., 2023). Os resultados sintetizados demonstram que embriões derivados de mulheres com a patologia exibem atrasos consistentes em marcos cronológicos fundamentais, desde as etapas iniciais da fertilização até a blastulação (Llarena et al., 2022; Invernici et al., 2022). Tais atrasos, que incluem tempos superiores para a extrusão do segundo corpo polar (tPB2) e para o

aparecimento de pronúcleos (tPNa), sugerem que a competência embrionária é comprometida antes mesmo das primeiras clivagens celulares (Invernici et al., 2022; Llarena et al., 2022).

A interpretação desses dados sugere uma etiologia multifatorial para a redução da qualidade embrionária. A escassez de componentes citoplasmáticos de alta qualidade, como mitocôndrias funcionais e um citoesqueleto íntegro, prejudica a capacidade do embrião de atingir os tempos ideais de divisão (Boucher et al., 2022; Invernici et al., 2022). Além disso, a maior taxa de multinucleação observada no grupo com endometriose atua como um preditor crítico de falha, estando fortemente associada a erros de segregação cromossômica e a um menor potencial de implantação (Llarena et al., 2022). É notável que esses desvios morfocinéticos ocorram independentemente do estágio da doença, indicando que mesmo formas mínimas ou leves de endometriose podem alterar a biologia celular oocitária e embrionária (Invernici et al., 2022; Llarena et al., 2022).

A relevância clínica desses achados reside na identificação de padrões de desenvolvimento que podem otimizar a seleção embrionária (Jiang et al., 2023). Embriões que mantêm parâmetros dentro de faixas cinéticas ideais apresentam prognósticos reprodutivos superiores (Jiang et al., 2023). Em contrapartida, os atrasos observados nos estágios de mórula e blastocisto expandido (tSB e tEB) funcionam como biomarcadores de um desenvolvimento qualitativamente inferior, o que justifica a redução nas taxas de implantação relatadas (Llarena et al., 2022; Qu et al., 2022). Portanto, a morfocinética reflete a integridade metabólica e genômica do embrião no contexto da patologia (Boucher et al., 2022; Llarena et al., 2022).

4. 4. O Fator Uterino: Receptividade e Doação de Óvulos

A investigação do papel da receptividade endometrial na falha reprodutiva associada à endometriose é fundamental para discernir se a subfertilidade decorre exclusivamente da qualidade oocitária ou se existe um componente uterino impeditivo. O modelo de ciclos com doação de óvulos oferece uma oportunidade metodológica única para isolar essas variáveis, uma vez que utiliza gametas provenientes de doadoras saudáveis, permitindo focar a análise exclusivamente na competência do endométrio da receptora. Os resultados desta revisão, fundamentados em metanálises de grandes registros populacionais como o SART e o HFEA, indicam uma redução modesta, mas estatisticamente significativa, na taxa de nascidos vivos (OR 0,89) em mulheres com histórico da doença (Paffoni et al., 2024).

Esses achados sustentam a hipótese de um comprometimento marginal da receptividade uterina. Dados específicos demonstram que a taxa de implantação em receptoras com endometriose é inferior à observada em mulheres com outras causas de infertilidade, registrando 42,5% contra 46,4% no grupo controle (Paffoni et al., 2024). Esta evidência desafia a visão clássica de que o problema reside exclusivamente no oócito, sugerindo que o ambiente uterino na endometriose apresenta alterações que prejudicam o sucesso gestacional (Pirtea et al., 2021). A plausibilidade biológica para essa falha reside nas inúmeras anormalidades moleculares e funcionais presentes no endométrio eutópico dessas pacientes.

A literatura destaca, primordialmente, a resistência à progesterona e desequilíbrios na sinalização de estrogênio como fatores que alteram a bioquímica endometrial (Boucher et al., 2022; Guo et al., 2023). Essas mudanças podem deslocar a "janela de implantação", tornando o ambiente uterino menos acolhedor para o embrião, independentemente de sua qualidade intrínseca. Portanto, a falha reprodutiva na endometriose deve ser interpretada como o resultado de uma tríplice etiologia, onde o defeito na receptividade endometrial desempenha um papel central (Boucher et al., 2022; Paffoni et al., 2024). Assim, a gestão clínica deve considerar não apenas a biologia do embrião, mas também estratégias de preparação endometrial personalizada para mitigar a inflamação local e restaurar a funcionalidade uterina.

4. 5. Interconexão Sistêmica: Sono, Dor e Reprodução

A compreensão da infertilidade na endometriose expandiu-se para além dos limites da pelve, incorporando o reconhecimento de que fatores sistêmicos e de estilo de vida desempenham um papel mediador crucial na saúde reprodutiva (Pinto et al., 2025). Os dados consolidados nesta revisão revelam uma disparidade marcante na qualidade de vida, evidenciada pelo fato de mulheres com a patologia registrarem escores de sono significativamente piores, com um Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) médio de 10,6 em comparação aos grupos controle (Facchin et al., 2021; Youseflu et al., 2020). Esta deterioração da arquitetura do sono não é um achado isolado, mas sim o reflexo de uma interconexão complexa entre os sistemas circadiano e reprodutivo, os quais são coordenados de forma síncrona para regular hormônios vitais como o estrogênio e a progesterona (Chaichian et al., 2024; Sumbodo et al., 2024).

A análise interpretativa sugere a existência de um ciclo vicioso, onde a dor pélvica crônica e a dismenorreia atuam como gatilhos primários para despertares noturnos e insônia

(Youseflu et al., 2020). A presença contínua de dor não apenas impede o repouso reparador, mas também exacerba estados de ansiedade e depressão, os quais retroalimentam a percepção dolorosa e o estresse psicológico (Facchin et al., 2021). Do ponto de vista fisiopatológico, a privação de sono e a consequente desregulação dos ritmos circadianos podem induzir desequilíbrios no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, comprometendo a foliculogênese e alterando a receptividade endometrial necessária para o sucesso da fertilização in vitro (Chaichian et al., 2024).

Dessa forma, a fadiga e os distúrbios de sono emergem como componentes que podem tornar o ambiente sistêmico menos favorável à reprodução, independentemente da competência intrínseca dos oócitos (Facchin et al., 2021; Pinto et al., 2025). Estes achados reforçam a necessidade de uma mudança de paradigma no tratamento da infertilidade associada à endometriose, onde o manejo clínico não deve se limitar à intervenção técnica de reprodução assistida (Pinto et al., 2025). É imperativo que as estratégias terapêuticas adotem uma abordagem multidisciplinar, integrando a higiene do sono e o suporte psicossocial como ferramentas complementares para mitigar o estresse oxidativo sistêmico e otimizar as chances de um desfecho gestacional favorável (Ottolina et al., 2022; Pinto et al., 2025).

4. 6. Pontos Fortes e Limitações da Revisão

Esta revisão sistemática apresenta como principal ponto forte o rigor metodológico pautado nas diretrizes PRISMA e MOOSE, garantindo a transparência e a reprodutibilidade de todo o processo de seleção e análise. A qualidade das evidências foi assegurada pela inclusão de estudos com alta pontuação na Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), o que minimiza vieses de seleção e comparabilidade (Invernici et al., 2022; Llarena et al., 2022). Além disso, optou-se deliberadamente por priorizar evidências publicadas a partir de 2010, uma estratégia crucial para mitigar a influência de técnicas de reprodução assistida obsoletas e garantir que os dados reflitam a prática clínica moderna.

Por outro lado, algumas limitações inerentes aos dados disponíveis devem ser reconhecidas. A natureza predominantemente retrospectiva e observacional da maioria dos estudos incluídos impede o estabelecimento de uma relação de causalidade direta, embora as associações biológicas observadas sejam robustas. Observou-se também uma considerável heterogeneidade nas populações analisadas nos estudos primários, muitas vezes sem uma

estratificação adequada por idade ou índice de massa corporal, variáveis que podem influenciar a precisão das medidas de efeito (Alshehre et al., 2021; Mappa et al., 2024).

Adicionalmente, o uso do sistema de estadiamento rASRM, embora seja o padrão amplamente aceito na literatura, demonstrou ser limitado por não prever com exatidão a gravidade da doença infiltrativa profunda ou a presença concomitante de adenomiose. Tais condições patológicas são conhecidas por comprometer a implantação embrionária e os desfechos de gravidez de forma independente da morfocinética do embrião (Cozzolino et al., 2022; Vercellini et al., 2023). Portanto, a interpretação dos resultados deve considerar que a complexidade anatômica e molecular da endometriose pode não estar totalmente representada apenas pelo estadiamento cirúrgico convencional.

5. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática evidencia que a endometriose exerce um impacto deletério e multifatorial no sucesso reprodutivo, fundamentado em uma tríplice falha que envolve a competência embrionária, a receptividade uterina e a homeostase sistêmica. Os resultados sintetizados demonstram que a patologia impõe atrasos cronológicos significativos em marcos cruciais do desenvolvimento, desde as etapas iniciais da fertilização até a blastulação, indicando que a qualidade do oócito e do embrião é comprometida independentemente do estágio clínico da doença. Essa trajetória morfocinética inferior, aliada a uma maior taxa de multinucleação, atua como um preditor biológico de falha, refletindo-se em uma redução estatisticamente relevante nas taxas de implantação em ciclos autólogos.

Para além da qualidade oocitária, esta análise consolida a existência de um comprometimento marginal na receptividade endometrial, conforme corroborado pelos dados de ciclos de doação de óvulos. A redução modesta, mas significativa, na taxa de nascidos vivos em receptoras com histórico de endometriose sugere que anormalidades moleculares e funcionais no endométrio eutópico, como a resistência à progesterona, são determinantes para o insucesso gestacional. Adicionalmente, a identificação de fatores sistêmicos revela que a má qualidade do sono e a dor pélvica crônica criam um ambiente biológico desfavorável, onde a desregulação dos ritmos circadianos pode atuar como um fator mediador negativo nos desfechos de fertilização in vitro.

As implicações para a prática clínica são diretas e sugerem uma mudança de paradigma, transcendendo a técnica de reprodução assistida convencional em direção a uma abordagem

multidisciplinar e personalizada. Recomenda-se a implementação de protocolos de pré-implantação que visem otimizar a receptividade endometrial e a utilização do monitoramento por *time-lapse* de forma objetiva para a seleção de embriões com maior vigor biológico. Além das intervenções técnicas, o manejo da dor e a melhora da higiene do sono emergem como estratégias complementares indispensáveis para potencializar os resultados reprodutivos e a qualidade de vida dessas pacientes.

Quanto às implicações para pesquisas futuras, ressalta-se a necessidade premente de estudos prospectivos de larga escala que validem algoritmos morfocinéticos exclusivos para pacientes com endometriose. Investigações focadas em biomarcadores genéticos e na transcriptômica endometrial são fundamentais para decifrar os mecanismos individuais da falha de implantação. A busca por uma compreensão mais profunda da interação útero-embrião e dos efeitos sistêmicos da inflamação crônica permitirá o desenvolvimento de terapias de precisão, oferecendo prognósticos mais assertivos e seguros para as mulheres que enfrentam os desafios reprodutivos impostos pela endometriose.

REFERÊNCIAS

ALSHEHRE, S. M. et al. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 303, n. 1, p. 3-16, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00404-020-05796-9. Acesso em: 15 maio 2026.

BISHOP, L. A. et al. Endometriosis does not impact live-birth rates in frozen embryo transfers of euploid blastocysts. **Fertility and Sterility**, v. 115, n. 2, p. 416-422, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.050. Acesso em: 10 jun. 2026.

BOUCHER, A. et al. Implantation Failure in Endometriosis Patients: Etiopathogenesis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 18, 5366, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm11185366. Acesso em: 22 maio 2026.

BOURDON, M. et al. IVF/ICSI Outcomes After a Freeze-All Strategy: An Observational Cohort Study. **Reproductive Sciences**, v. 30, p. 2283-2291, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s43032-023-01173-4. Acesso em: 05 jun. 2026.

CALAGNA, G. et al. Endometriosis and strategies of fertility preservation: a systematic review of the literature. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 254, p. 218-225, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.09.045. Acesso em: 18 maio 2026.

CHAICHIAN, S. et al. Sleep disorders in patients with endometriosis: a cross-sectional study. **BMC Women's Health**, v. 24, n. 1, 2024. Acesso em: 30 jun. 2026.

CHEN, J.-P. et al. Effects of Dysregulated Glucose Metabolism on the Occurrence and ART Outcome of Endometriosis. **European Journal of Medical Research**, v. 28, 305, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40001-023-01280-7. Acesso em: 12 maio 2026.

COZZOLINO, M. et al. O efeito da adenomiose uterina nos resultados da FIV: uma revisão sistemática e meta-análise. **Reproductive Sciences**, v. 29, p. 3177-3193, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s43032-021-00818-6. Acesso em: 25 jun. 2026.

FACCHIN, F. et al. Sleep disturbances, fatigue and psychological health in women with endometriosis: a matched pair case–control study. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 43, n. 6, p. 1027-1034, 2021. Acesso em: 02 maio 2026.

GOYRI, E.; KOHLS, G.; GARCIA-VELASCO, J. Protocolos de estimulação da FIV e resultados em mulheres com endometriose. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 92, 102429, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102429. Acesso em: 14 jun. 2026.

GUO, S. W.; HABIBA, M.; BENAGIANO, G. From retrograde menstruation to endometrial determinism and a brave new world of "root treatment" of endometriosis: destiny or a fanciful utopia? **Biomolecules**, v. 13, n. 2, 336, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biom13020336. Acesso em: 08 maio 2026.

INVERNICI, D. et al. The impact of endometriosis on IVF efficacy: qualitative and quantitative assessment of ovarian response and embryo development. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 45, n. 2, p. 275-281, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.04.010. Acesso em: 20 jun. 2026.

JIANG, Y. et al. The effect of embryo selection using time-lapse monitoring on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jog.15797. Acesso em: 04 maio 2026.

LLARENA, N. C. et al. The impact of endometriosis on embryo morphokinetics: embryos from endometriosis patients exhibit delayed cell cycle milestones and decreased blastulation rates. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 39, n. 3, p. 619-628, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10815-022-02406-2. Acesso em: 11 jun. 2026.

MAPPA, I. et al. Efeito da endometriose nos resultados da fertilização in vitro: uma revisão sistemática e meta-análise. **Healthcare**, v. 12, n. 23, 2435, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3390/healthcare12232435. Acesso em: 29 maio 2026.

OTTOLINA, J. et al. Surgery versus IVF for the treatment of infertility associated to ovarian and deep endometriosis (SVIDOE: Surgery Versus IVF for Deep and Ovarian Endometriosis): clinical protocol for a multicenter randomized controlled trial. **PLoS One**, v. 17, n. 8, e0271173, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271173. Acesso em: 07 jun. 2026.

PAFFONI, A. et al. Nascimento de um bebê vivo após ciclos de fertilização in vitro com doação de óvulos em mulheres com endometriose: Uma revisão sistemática e meta-análise. **JAMA Network Open**, v. 7, n. 1, e2354249, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.54249. Acesso em: 01 maio 2026.

PINTO, M. A. O. et al. Interconexões entre endometriose, infertilidade e sono: Uma revisão sistemática. **Revista de Medicina (São Paulo)**, v. 104, n. 2, e-234873, 2025. Disponível em: http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v104i2(ed.esp.)e-234873. Acesso em: 19 maio 2026.

PIRTEA, P. et al. Effects of endometriosis on assisted reproductive technology: gone with the wind. **Fertility and Sterility**, v. 115, n. 2, p. 321-322, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.1431. Acesso em: 21 jun. 2026.

QU, H. et al. O efeito da endometriose na FIV/ICSI e no resultado perinatal: uma revisão sistemática e meta-análise. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 51, 102446, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102446. Acesso em: 27 maio 2026.

SALMERI, N. et al. The kisspeptin system in and beyond reproduction: exploring intricate pathways and potential links between endometriosis and polycystic ovary syndrome. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11154-023-09826-0. Acesso em: 09 jun. 2026.

SUMBODO, C. D. et al. The relationship between sleep disturbances and endometriosis: A systematic review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 293, p. 1-8, 2024. Acesso em: 13 maio 2026.

VERCELLINI, P. et al. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. **Fertility and Sterility**, v. 119, n. 5, p. 727-740, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.018. Acesso em: 26 maio 2026.

YOUSEFLU, S. et al. Effects of endometriosis on sleep quality of women: does life style factor make a difference? **BMC Women's Health**, v. 20, n. 1, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12905-020-01128-w. Acesso em: 17 jun. 2026.