

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**JULIA NIERO ZANATTA STRECK**

**QUALIDADE DO SONO EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE:**  
**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

**CRICIÚMA**

**2026**

**JULIA NIERO ZANATTA STRECK**

**QUALIDADE DO SONO EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr<sup>a</sup>. Maria Inês da Rosa.  
Coorientador: Prof. Dr<sup>a</sup>. Tamy Colonetti.

**CRICIÚMA**

**2026**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

S914q Streck, Julia Niero Zanatta.  
Qualidade do sono em mulheres com endometriose  
: revisão sistemática e meta-análise / Julia  
Niero Zanatta Streck. - 2026.  
71 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul  
Catarinense, Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde, Criciúma, 2026.  
Orientação: Maria Inês da Rosa.  
Coorientação: Tamy Colonetti.

1. Qualidade do sono. 2. Distúrbios do sono.  
3. Insônia. 4. Dor pélvica. 5. Endometriose. I.  
Título.

CDD 23. ed. 616.8498

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101  
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO  
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)  
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 398 de 29 de maio de 2025

### PARECER

No dia 22 (vinte e dois) do mês de setembro de 2026, às 13 (treze) horas e 30 (trinta) minutos na Sala 103 do Bloco R1, após o cumprimento legal de conclusão das disciplinas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado), realizaram-se a apresentação e a consequente defesa da tese intitulada: “**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**”, da candidata **Julia Niero Zanatta Streck**, orientada pela Profa. Dra. Maria Inês e coorientação pela Profa. Dra. Tamy Colonetti. A Banca examinadora foi composta pelos(as) professores(as): **Dr. Eduardo Pacheco Rico** (Membro Relator – UNESC), **Dra. Gislaïne Zilli Réus** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Lisiane Tuon** (Membro Externo – UNESC) e **Dr. Antonio José Grande** (Membro Externo – UEMS). Após a apresentação, a candidata foi arguida pela Banca Examinadora, que assim expressou o resultado final da tese:

( x ) Trabalho aprovado

( ) Trabalho não aprovado

Observações:

---

---

---

Criciúma, SC, 22 de setembro de 2026.

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** **EDUARDO PACHECO RICO**  
Data: 23/09/2026 10:23:43-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. EDUARDO PACHECO RICO**  
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** **LISIANE TUON GENEROSO**  
Data: 23/09/2026 10:32:49-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Profa. Dra. LISIANE TUON**  
Membro Externo – UNESC

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** **MARIA INES DA ROSA**  
Data: 22/09/2026 14:15:04-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**PROFA. DRA. MARIA INÊS DA ROSA**  
Orientadora

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** **GISLAINE ZILLI REUS**  
Data: 22/09/2026 16:40:05-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Profa. Dra. GISLAINE ZILLI RÉUS**  
Membro Interno – UNESC

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** **ANTONIO JOSE GRANDE**  
Data: 22/09/2026 14:56:52-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. ANTONIO JOSÉ GRANDE**  
Membro Externo – UEMS

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** **JOSIANE BUDNI**  
Data: 19/10/2026 15:38:41-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Profa. Dra. JOSIANE BUDNI**  
Coordenadora Titular do PPGC

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família, à minha orientadora e coorientadora e a todo o grupo do laboratório que foi essencial para que esse trabalho fosse possível.

Agradeço ao CNPq e CAPES pela bolsa de fomento que permitiu a realização desse trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** A endometriose é uma doença ginecológica crônica associada à dor, repercussões sistêmicas e diversas comorbidades. Alterações na qualidade do sono são frequentemente apresentadas, porém, não existem estudos que mostrem a relação entre a baixa qualidade do sono e a endometriose. **Objetivo:** Avaliar a qualidade do sono em mulheres com endometriose em comparação com mulheres sem endometriose. **Metodologia:** Esta revisão sistemática foi realizada em conformidade com as diretrizes do PRISMA. Realizou-se uma busca abrangente na literatura por estudos publicados até agosto de 2025, utilizando os termos: “sleep quality”, “sleep disorders”, “pelvic pain”, “insomnia” e “endometriosis”, combinados com os termos MeSH, nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Biomed Central, Web of Science, IBECs, LILACS e literatura cinzenta (Google acadêmico). Foram incluídos estudos observacionais que comparavam a qualidade do sono entre mulheres com e sem endometriose. Os desfechos contínuos e dicotômicos foram analisados com intervalo de confiança de 95% e as meta-análises foram realizadas utilizando o software RevMan 5.4. **Resultados:** Doze estudos atenderam aos critérios de inclusão. A qualidade do sono foi avaliada pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). Mulheres com endometriose apresentaram maior probabilidade de baixa qualidade do sono em comparação com mulheres sem a doença (OR 7,15; IC 95% 4,74 a 10,77;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 31\%$ ). Essa análise incluiu 1.197 participantes e foi classificada como evidência de qualidade moderada segundo o GRADE. Além disso, observou-se pior qualidade do sono na análise dos escores contínuos (SD=0,42; IC 95% 0,18-0,66;  $p = 0,0007$ ;  $I^2 = 38\%$ ) entre os grupos. Essa análise incluiu 510 participantes e apresentou certeza de evidência moderada. **Conclusão:** Evidências de certeza moderada indicam que mulheres com endometriose apresentam pior qualidade do sono e maior chance de baixa qualidade do sono em comparação com mulheres sem a condição, reforçando a importância de considerar o sono na avaliação clínica dessa população.

**Palavras-chave:** qualidade do sono, distúrbios do sono, dor pélvica, insônia e endometriose.

## ABSTRACT

**Introduction:** Endometriosis is a chronic gynecological disease associated with pain, systemic manifestations, and various comorbidities. Sleep quality disturbances are frequently reported; however, the relationship between endometriosis and poor sleep quality remains insufficiently established. **Objective:** To evaluate sleep quality in women with endometriosis compared with women without the condition. **Methods:** This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines. A comprehensive literature search was performed for studies published up to August 2026 using the terms “sleep quality,” “sleep disorders,” “pelvic pain,” “insomnia,” and “endometriosis,” combined with MeSH terms, in MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Scopus, BioMed Central, Web of Science, IBECs, and LILACS, as well as in the gray literature through Google Scholar. Observational studies comparing sleep quality between women with and without endometriosis were included. Continuous and dichotomous outcomes were analyzed using 95% confidence intervals, and meta-analyses were performed using RevMan software, version 5.4. **Results:** Twelve studies met the inclusion criteria. Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Women with endometriosis had higher odds of poor sleep quality compared with women without the disease (OR = 7.15; 95% CI: 4.74–10.77;  $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 31\%$ ). This analysis included 1,197 participants and was classified as moderate-certainty evidence according to GRADE. In addition, the analysis of continuous scores showed poorer sleep quality among women with endometriosis (SMD = 0.42; 95% CI: 0.18–0.66;  $p = 0.0007$ ;  $I^2 = 38\%$ ). This analysis included 510 participants and was also rated as moderate-certainty evidence. **Conclusion:** Moderate-certainty evidence indicates that women with endometriosis have poorer sleep quality and higher odds of being classified as having poor sleep quality compared with women without the condition, reinforcing the importance of considering sleep as part of the clinical assessment of this population.

**Keywords:** sleep quality; sleep disorders; pelvic pain; insomnia; endometriosis.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos incluídos.....                          | 32 |
| Figura 2 – Meta-análise da qualidade do sono, utilizando a escala PSQI.....          | 39 |
| Figura 3 – Meta-análise da qualidade do sono, utilizando escalas de sono .....       | 40 |
| Figura 4 – Meta-análise da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) .....               | 41 |
| Figura 5 – Meta-análise da insônia.....                                              | 42 |
| Figura 6 – Meta-análise da qualidade de vida: componente mental ou psicológico ..... | 43 |
| Figura 7 – Meta-análise da qualidade de vida: componente físico .....                | 43 |
| Figura 8 – Meta-análise da fadiga .....                                              | 44 |
| Figura 9 – Meta-análise da ansiedade .....                                           | 44 |
| Figura 10 – Avaliação do risco de viés por meio da ferramenta ROBINS-E.....          | 46 |

## **LISTA DE TABELAS**

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Características dos estudos incluídos.....                                                                                                                           | 34 |
| Tabela 2 – Sintomas clínicos segundo a qualidade do sono nos estudos incluídos.....                                                                                             | 43 |
| Tabela 3 – Avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE para os desfechos relacionados ao sono, qualidade de vida, fadiga e ansiedade em mulheres com endometriose..... | 49 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

- AAGL – Associação Americana de Laparoscopistas Ginecológicos (do inglês, American Association of Gynecologic Laparoscopists)
- AFS – Sociedade Americana de Fertilidade (do inglês, American Fertility Society)
- ASRM – Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (do inglês, American Society for Reproductive Medicine)
- CA-125 – Antígeno de câncer 125 (do inglês, Cancer Antigen 125)
- CEO – Cistos endometrióticos ovarianos
- CI – Intervalo de confiança (do inglês, Confidence Interval)
- CRH – Hormônio liberador de corticotropina (do inglês, Corticotropin-Releasing Hormone)
- CRY1 – Regulador circadiano de criptocromo 1 (do inglês, Cryptochrome Circadian Regulator 1)
- DNA – Ácido desoxirribonucleico (do inglês, Deoxyribonucleic Acid)
- ECC – Comitê de Classificação da Endometriose (do inglês, Endometriosis Classification Committee)
- EFI – Índice de Fertilidade da Endometriose (do inglês, Endometriosis Fertility Index)
- EIP – Endometriose infiltrativa profunda
- ERF – Fadiga relacionada à endometriose (do inglês, Endometriosis-Related Fatigue)
- ES – Endometriose superficial
- ESS – Escala de Sonolência de Epworth (do inglês, Epworth Sleepiness Scale)
- GRADE – Sistema de Classificação, Avaliação, Desenvolvimento e Elaboração de Recomendações (do inglês, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
- HADS – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (do inglês, Hospital Anxiety and Depression Scale)
- HPA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (do inglês, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis)
- IC – Intervalo de confiança
- IMC – Índice de massa corporal
- ISI – Índice de Gravidade da Insônia (do inglês, Insomnia Severity Index)
- MD – Diferença de médias (do inglês, Mean Difference)
- NHP – Perfil de Saúde de Nottingham (do inglês, Nottingham Health Profile)
- OR – Razão de chances (do inglês, Odds Ratio)
- PBE – Prática baseada em evidências

PECO – Paciente, Exposição, Comparação e Desfechos (do inglês, Patient, Exposure, Comparison and Outcome)

PECOS – Paciente, Exposição, Comparação, Desfechos e Desenho do Estudo (do inglês, Patient, Exposure, Comparison, Outcome and Study Design)

PRISMA – Itens de Relato Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Metanálises (do inglês, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

PROSPERO – Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (do inglês, International Prospective Register of Systematic Reviews)

PSQI – Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (do inglês, Pittsburgh Sleep Quality Index)

QV – Qualidade de vida

QVRS – Qualidade de vida relacionada à saúde

rASRM – Classificação revisada da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (do inglês, Revised American Society for Reproductive Medicine Classification)

RoB – Risco de viés (do inglês, Risk of Bias)

ROBINS-E – Risco de viés em estudos não randomizados de exposições (do inglês, Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Exposures)

SMD – Diferença de médias padronizada (do inglês, Standardized Mean Difference)

SOP – Síndrome dos ovários policísticos

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, Tumor Necrosis Factor Alpha)

## SUMÁRIO

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                        | <b>13</b> |
| 1.1 ENDOMETRIOSE .....                                           | 13        |
| 1.1.1 Epidemiologia .....                                        | 13        |
| 1.1.2 Fisiopatologia.....                                        | 14        |
| 1.1.2.1 Menstruação retrógrada.....                              | 15        |
| 1.1.2.2 Teoria dos remanescentes Müllerianos .....               | 15        |
| 1.1.2.3 Metaplasia Celômica .....                                | 16        |
| 1.1.2.4 Disseminação circular e teoria das células tronco.....   | 16        |
| 1.1.2.5 Alterações epigenômicas e genômicas .....                | 17        |
| 1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....                                  | 17        |
| 1.3 DIAGNÓSTICO .....                                            | 18        |
| 1.4 TRATAMENTO.....                                              | 20        |
| 1.5 SONO, QUALIDADE DO SONO E DISTÚRBIOS DO SONO.....            | 21        |
| 1.5.1 Endometriose e qualidade do sono.....                      | 23        |
| <b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>                                      | <b>25</b> |
| <b>3 OBJETIVOS .....</b>                                         | <b>26</b> |
| 3.1 OBJETIVO GERAL .....                                         | 26        |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                  | 26        |
| <b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>                                 | <b>27</b> |
| 4.1 REGISTRO NO PROSPERO.....                                    | 27        |
| 4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA .....                                    | 27        |
| 4.3 PECO .....                                                   | 27        |
| 4.4 CRITÉRIOS INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....                           | 28        |
| 4.5 TRIAGEM DOS TÍTULOS E RESUMOS .....                          | 28        |
| 4.6 INCLUSÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PARA LEITURA NA ÍNTEGRA .. | 28        |
| 4.7 EXTRAÇÃO DE DADOS.....                                       | 28        |
| 4.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....                              | 29        |
| 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....                                    | 29        |
| 4.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....                    | 29        |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>                                        | <b>31</b> |
| 5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....                  | 32        |
| 5.2 ANÁLISE DOS PRINCIPAIS DESFECHOS.....                        | 39        |

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.2.1 Avaliação da qualidade do sono.....                                    | 39        |
| 5.2.2 Avaliação da insônia .....                                             | 41        |
| 5.3 ANÁLISE DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS .....                                  | 42        |
| 5.3.1 Avaliação da qualidade de vida: componente mental ou psicológico ..... | 42        |
| 5.3.2 Avaliação da fadiga.....                                               | 43        |
| 5.3.3 Avaliação da ansiedade .....                                           | 44        |
| 5.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS .....                                         | 44        |
| 5.5 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....                                             | 46        |
| <b>6 DISCUSSÃO .....</b>                                                     | <b>48</b> |
| <b>7 CONCLUSÃO.....</b>                                                      | <b>56</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                     | <b>57</b> |

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença ginecológica crônica que se inicia durante os anos reprodutivos das mulheres, influenciada pela liberação de estrogênio (Giudice e Kao, 2004; Chapron et al., 2019). É uma condição benigna e comum, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, mais frequentemente no peritônio da região pélvica, mas também nos ovários e no septo retrovaginal; em casos mais raros, pode ser encontrada no pericárdio, na pleura e até no cérebro (Giudice e Kao, 2004). Os principais sintomas relacionados com a endometriose são dor pélvica e infertilidade, porém, podem ocorrer casos assintomáticos (Chapron et al, 2019). É uma condição que pode comprometer a qualidade de vida das mulheres em idade reprodutiva e economicamente ativas, pois seu diagnóstico e tratamento ainda são desafios diários na clínica (Chapron et al, 2019).

### 1.1.1 Epidemiologia

A endometriose é uma doença de difícil diagnóstico (Lee e Lee, 2021). O tempo para o diagnóstico correto é longo, reportado em média de 6 anos nos Estados Unidos e no Canadá, de 8 a 10 anos na Europa e de 2 a 4 anos na Hungria, justificado pela grande variedade e localização dos sintomas que podem ser confundidos com outros distúrbios (Csákvári et al., 2023).

Dados mais recentes mostram que o atraso no diagnóstico permanece elevado. Breton et al. (2026), em um estudo de coorte com 6.949 participantes com endometriose e/ou adenomiose, identificaram um atraso médio de 10 anos no diagnóstico de endometriose. O maior número de sintomas apresentados na primeira consulta, dismenorreia intensa, comorbidades, história familiar da doença e o número de profissionais consultados estiveram associados a um maior tempo até o diagnóstico (Breton et al., 2026).

Devido à demora no correto diagnóstico, existem grandes diferenças em relação a prevalência da endometriose na população geral. É reportado que de 2 a 10% das mulheres, apresentaram endometriose em algum momento entre o período de início da menarca e a menopausa (Eskenazi and Warner, 1997; Meuleman et al., 2009; Zondervan et al., 2020). Moradi et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática sobre dados de prevalência da endometriose, obtendo estimativas de 18% no mundo, 17% na Europa, 19% nas Américas, 26%

na África e 36% na Ásia, principalmente em mulheres entre 25 e 45 anos. Outro estudo que analisou uma população de 15.673 participantes obteve resultados similares, sendo a prevalência alcançada de 18,3% de mulheres diagnosticadas com endometriose na Hungria (Yuksel et al, 2023).

Estudos populacionais recentes mostram que a prevalência e a incidência da endometriose podem variar entre regiões e de acordo com a metodologia dos estudos. Xu et al. (2025) observaram que a incidência e a prevalência da endometriose se reduziram entre 1990 e 2021, apesar de a endometriose continuar sendo frequente entre mulheres em idade reprodutiva. Na Alemanha, por exemplo, a incidência de endometriose diagnosticada aumentou de 2,8 para 4,1 casos por 1.000 pessoas em risco entre 2014 e 2022, enquanto a mediana de idade no primeiro diagnóstico diminuiu de 37 para 34 anos (Kohring et al., 2024).

A prevalência pode aumentar para 45% em mulheres que reportam dor pélvica crônica e, para as que relatam infertilidade, a prevalência de endometriose pode chegar a 30% (Meuleman et al., 2009; Noam et al., 2011; Missmer et al., 2021). No Brasil, Szylit et al. (2025) analisaram dados de 1.445 mulheres em idade reprodutiva e identificaram uma prevalência de endometriose profunda de 6,4% na população estudada. Entre as mulheres com dor pélvica, a prevalência foi de 34,2% (Szylit et al., 2025). Casos assintomáticos também são reportados por cerca de 20 a 25% das mulheres diagnosticadas com endometriose (Missmer et al, 2021).

Existem registros em que mais de 60% das mulheres reportam algum sintoma antes dos 20 anos e que 1 em cada 5 mulheres relata ter dor pélvica antes dos 15 anos (Shim e Laufer, 2019). Em adolescentes com dor pélvica, a endometriose é diagnosticada em 25 a 38% delas (Shim e Laufer, 2019). Outro estudo, com adolescentes (de 12 a 20 anos) com dismenorreia grave, que utilizou a ressonância magnética como exame diagnóstico, verificou a prevalência de endometriose em 39,3% das participantes. Entre as adolescentes com endometriose, 20,7% apresentaram endometrioma ovariano e 88,4% endometriose profunda infiltrativa (Millischer et al, 2023). Também avaliando a prevalência dos tipos de endometriose, um estudo com 1.026 mulheres realizado em Londres verificou que 18,9% tinham diagnóstico de endometriose, dos quais 54,6% apresentavam apenas nódulos de endometriose, 13,4% tinham endometriomas nos ovários e 32% apresentaram ambas as condições (Chaggar et al, 2023).

### **1.1.2 Fisiopatologia**

A fisiopatologia da endometriose ainda não está totalmente elucidada (Giudice e Kao, 2004; Vercellini et al., 2014; Lamceva, Uljanovs e Strumfa, 2023). Existem diversas

teorias reportadas na literatura que podem justificar o aparecimento de focos de endometriose em diferentes locais do corpo, não apenas na cavidade peritoneal (Giudice e Kao, 2004; Chen et al, 2023).

#### 1.1.2.1 Menstruação retrógrada

Uma das hipóteses mais robustas da fisiopatologia da endometriose está relacionada à menstruação retrógrada (Giudice e Kao, 2004). Nesta teoria, a menstruação carrega fragmentos de tecido endometrial por meio das trompas de Falópio para a cavidade peritoneal, possivelmente por meio de um gradiente de pressão ocasionado por contrações uterinas não sinérgicas, nas quais estes fragmentos conseguem se fixar e desenvolver (Vercellini et al., 2014). Acredita-se que células epiteliais endometriais levadas ao peritônio por menstruação retrógrada desenvolvem implantes ectópicos nos tecidos pélvicos, que criam um suprimento sanguíneo e uma resposta imune, impedindo sua eliminação adequada, o que resulta em sobrevivência e crescimento contínuos (Giudice e Kao, 2004; Vercellini et al., 2014). A menstruação retrógrada é um fenômeno fisiológico e, a maioria das mulheres que a experienciam, não reportam o desenvolvimento da endometriose, ou seja, além da menstruação retrógrada, existem fatores de risco que a mulher deve possuir como ciclo menstrual curto, alto fluxo de sangue menstrual ou obstrução do fluxo uterino, para desenvolver a endometriose (Nisolle e Donnez, 1997; D'Hooghe e Debrock, 2002; Signorile, Viceconte e Baldi, 2022). Apesar de bem aceita, essa teoria não consegue justificar a endometriose infiltrativa profunda nem lesões fora da cavidade peritoneal (Lamceva, Uljanovs e Strumfa, 2023).

#### 1.1.2.2 Teoria dos remanescentes Müllerianos

Nesta teoria, sugere-se que a endometriose pode resultar da diferenciação de restos de células embriogênicas. Supõe-se que ocorrem algumas mudanças na diferenciação ou reposicionamento das células dos ductos de Müller durante a embriogênese (Lamceva, Uljanovs e Strumfa, 2023). Normalmente, essas células estão localizadas no assoalho pélvico posterior e permanecem inativas até a puberdade; o processo de formação das lesões endometriais inicia-se com o estímulo e a produção de estrogênio (Lamceva, Uljanovs e Strumfa, 2023). Estudos recentes comprovam esta teoria, na qual se constatou a presença de endométrio ectópico em estruturas da região posterior do assoalho pélvico durante a autópsia de fetos (Signorile, Viceconte e Baldi, 2022). Outro ponto importante dessa hipótese é que ela

também pode justificar casos de endometriose em homens, uma vez que os ductos de Wolff contêm células embrionárias (Lamceva, Uljanovs e Strumfa, 2023).

#### 1.1.2.3 Metaplasia Celômica

Outra teoria amplamente reconhecida é a da metaplasia celômica (Vercellini et al., 2014). Ela é caracterizada por uma alteração no desenvolvimento do trato reprodutivo, onde se acredita que, a partir do par de ductos Müllerianos, surgem células epiteliais celômicas de origem mesodérmica que sofrem metaplasia formando o estroma endometrial (Vercellini et al., 2014; Konrad et al., 2019). Essa teoria justifica o aparecimento de casos de endometriose em pessoas que não possuem endométrio, como em homens que receberam altas doses de estrogênio para tratamento de câncer de próstata ou mesmo pessoas com síndrome de Hauser-Rokitansky-Kuster, as quais não apresentam tecido endometrial devido à aplasia congênita do útero (Konrad et al., 2019; Lamceva, Uljanovs e Strumfa, 2023).

#### 1.1.2.4 Disseminação circular e teoria das células-tronco

Devido à existência de casos de endometriose localizados em regiões fora da cavidade peritoneal, como pulmão, fígado, baço e cérebro, sugere-se uma teoria em que células-tronco produzidas na medula óssea podem se diferenciar em células endometriais e, por meio da vascularização uterina ou do sistema linfático, podem atingir e se disseminar em órgãos distantes (Sampson, 1940; Lamceva, Uljanovs e Strumfa, 2023). Essa hipótese ganha força, uma vez que células-tronco, em indivíduos saudáveis, viajam até a cavidade uterina e regeneram o endométrio, além de, durante a menstruação, as mulheres com endometriose produzirem mais células pluripotenciais do que as mulheres saudáveis, o que aumenta a produção e a distribuição dessas células (Jerman e Hey-Cunningham, 2015).

A hipótese de migração de células-tronco endometriais pode ser sustentada por algumas teorias que explicam esse mecanismo, como a presença de células-tronco endometriais no sangue menstrual, que pode atingir a cavidade peritoneal por meio das trompas de Falópio, o que se alinha à teoria da menstruação retrógrada (Djokovic e Calhaz-Jorge, 2014). Além disso, sabe-se que existe uma migração celular anormal durante a organogênese do sistema reprodutivo feminino, associado a uma expressão gênica anormal (Takehara et al, 2004), e por fim, pelo fato de que as células tronco endometriais atingirem o espaço angiolinfático de forma passiva durante a menstruação e assim, se movimentar pela circulação, após a migração, as

células tronco começam a aderir e formar a lesão endometrial (Jerman e Hey-Cunningham, 2015; Law et al, 2020; Li et al, 2022).

Esta é uma das principais hipóteses da fisiopatologia da endometriose, pois explica a patogênese dos três subtipos de endometriose e das localizações ectópicas fora da cavidade abdominal (Wang, Nicholes e Shih, 2020; Lamceva, Uljanovs e Strumfa, 2023).

#### 1.1.2.5 Alterações epigenômicas e genômicas

Recentemente, evidências sugerem que alterações epigenéticas podem influenciar o desenvolvimento da endometriose (Lamceva, Uljanovs e Strumfa, 2023). A alteração epigenética ocorre por meio de uma mudança na expressão do gene, porém, sem alterações na sequência do DNA (ácido desoxirribonucleico) (Raja et al, 2021). Essas alterações podem ser causadas por fatores ambientais como pouca prática de atividade, consumo de tabaco e álcool, doses excessivas de cafeína, dieta rica em gordura saturada e deficiência nutricional (Giudice e Kao, 2004; Raja et al, 2021).

## 1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A endometriose pode se manifestar de diversas formas, como lesões peritoneais superficiais, tumor ovariano (endometrioma), tumor uterino (adenomiose) ou mesmo endometriose infiltrativa profunda (Chen et al., 2019). Além disso, pode ocorrer em locais fora da cavidade pélvica, como órgãos na região abdominal superior, região torácica e cérebro (Andres et al, 2020).

Os principais sintomas reportados por indivíduos com endometriose são dor e infertilidade, porém, apesar de mais raros, existem casos assintomáticos (Chapron et al, 2019). Bem-Meir et al. (2020) observaram que, entre os pacientes com endometriose, 90% sofriam com dismenorreia, 76% com dispareunia, 77% com dor crônica pélvica, 66% com disquesia, 15% com hematoquezia e cerca de 50% com infertilidade.

Durante a vida, esses sintomas variam, iniciando na puberdade com cólica menstrual e sangramento intenso, dor para urinar ou evacuar, dificuldade para evacuar ou diarreia (Chen et al, 2019). Na fase adulta, mulheres com endometriose podem apresentar infertilidade ou resultados obstétricos e neonatais adversos, dor durante a relação sexual, dor pélvica crônica, transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão, alteração do sono e

insônia (Chen et al, 2019). E então, na fase pós-menopausa, efeitos mais sistêmicos como doenças cardiovasculares, endócrinas e autoimunes, e câncer (Chen et al, 2019).

### 1.3 DIAGNÓSTICO

O processo de diagnóstico da endometriose é lento e complexo (Chapron et al, 2019; Koninckx et al, 2021). Os métodos para avaliar a endometriose são através de exames de imagem, como ultrassom e ressonância magnética, e também o diagnóstico cirúrgico, que normalmente é seguido pela remoção da lesão e pelo teste histopatológico (Koninckx et al, 2021). Atualmente, a mais utilizada é a laparoscopia, com inspeção da cavidade abdominal e confirmação das lesões por meio de biópsia e de exame histopatológico de lesões suspeitas (França, Lontra e Fernandes, 2022). Outra forma de complementar o diagnóstico de endometriose é por meio de biomarcadores, que, embora não indiquem os locais de lesão, podem ser avaliados em amostras sanguíneas, de tecido endometrial e de urina. Um dos marcadores mais utilizados é o CA-125, porém ele pode estar elevado em outras doenças também, sendo seu achado um diagnóstico complementar da endometriose (Da Broi, Ferriani e Navarro, 2019).

Devido à diversidade de tipos, severidade e locais de lesões da endometriose, ainda não existe uma classificação única que analise todas as formas de apresentação da endometriose (Koninckx et al, 2021). As classificações mais utilizadas são a da rASRM (American Society for Reproductive Medicine), de 1979, última revisão em 1997; a classificação ENZIAN, o EFI (Endometriosis Fertility Index) e a classificação AAGL (American Association of Gynecologic Laparoscopists) (Lee; Lee, 2021).

A rASRM classifica a endometriose em quatro estágios: mínima (I), leve (II), moderada (III) e severa (IV), de acordo com a avaliação cirúrgica do tamanho e localização das lesões. A pontuação deve ser de 1 a 5 pontos (mínima), de 6 a 15 pontos (leve), de 16 a 40 pontos (moderada) e superior a 40 pontos (severa) (AFS, 1979). Essa classificação é globalmente utilizada, porém recebe muitas críticas por ter baixa reprodutibilidade, não conseguir associar os sintomas e suas gravidades às lesões e não contemplar as lesões de endometriose infiltrativa profunda em locais como bexiga, vagina, intestino e ligamentos uterossacos (Lee; Lee, 2021).

A classificação ENZIAN foi desenvolvida para complementar a da rASRM, na qual inclui endometriose infiltrativa profunda, considera a localização retroperitoneal e a extensão das lesões e avalia a severidade das lesões considerando diferentes sintomas, incluindo a dor

(Tuttlies et al., 2005). Apesar disso, essa classificação ainda não conta com estudos que avaliem sua validade clínica e reprodutibilidade, além de ser complexa para a compreensão do paciente e de não apresentar boa aceitação global (Lee; Lee, 2021).

Como a infertilidade é um dos principais sintomas da endometriose, foi desenvolvido o Índice de Fertilidade para Pacientes com Endometriose (EFI) (Adamson; Pasta, 2010). O objetivo deste índice é avaliar a taxa de fertilidade em pacientes com endometriose diagnosticada cirurgicamente que não tentaram fertilização *in vitro*. A pontuação varia de 0 a 10, sendo que 0 indica o pior prognóstico e 10 o melhor prognóstico para fertilização (Adamson; Pasta, 2010). Ele inclui avaliação da função dos ovários, trompas de Falópio e fimbrias das tubas uterinas, bilateral, além de considerar a pontuação da classificação de rASRM e histórico do paciente (Lee; Lee, 2021). De acordo com Zeng et al (2014) o EFI é um instrumento melhor para avaliar a taxa de fertilidade do que o rASRM, porém possui desvantagens por não relacionar a pontuação com sintoma de dor, pode ser subjetiva pelo fato da pontuação que determina a função das estruturas é definida subjetivamente pelo cirurgião, não existem estudos que comprovem sua reprodutibilidade, e seu uso é mais complexo devido a variedade de categorias e cálculo de pontuação (Zeng et al, 2014; Lee; Lee, 2021).

A AAGL reuniu, em 2007, especialistas na área para desenvolver uma nova classificação da endometriose (ECC, 2007). Nesta classificação foram consideradas a dor, a infertilidade e a dificuldade cirúrgica da doença. Nela, a classificação cirúrgica foi dividida em 4 níveis de dificuldade; outros sintomas, como dor, foram avaliados através de escala visual analógica e histórico de infertilidade (Lee; Lee, 2021). Esta classificação apresenta resultados encorajadores, porém ainda precisa ser validada e publicada (Chapron, Abrao e Miller, 2012; Lee e Lee, 2021).

Outra importante forma de classificação é a dos diferentes fenótipos das lesões, baseada em sua histopatologia e em sua localização anatômica (França, Lontra e Fernandes, 2022). Podem ser divididos em Endometriose Superficial (ES), a qual aparece apenas na superfície do tecido mole do peritônio ou órgãos viscerais, sendo considerada a forma mais branda da doença; a Endometriose Infiltrativa Profunda (EIP), que engloba lesões em tecido subperitoneal que se estendem profundamente (>5mm) em direção a camada muscular do intestino, parede da bexiga, diafragma e outros órgãos, são considerados a forma mais severa das lesões de endometriose; e em Cistos Endometrióticos Ovarianos (CEO), também conhecidos como endometriomas, normalmente encontrados nos ovários, identificados como grandes cistos, considerados como uma forma de apresentação moderada da doença (Wang, Nicholes e Shih, 2020; França, Lontra e Fernandes, 2022).

Além das classificações para o diagnóstico da endometriose, podem ser aplicados questionários e verificados alguns fatores de risco que estão comumente relacionados com a endometriose (Chapron et al, 2019; Chapron et al, 2022). Entre esses fatores estão, história de familiares de primeiro grau com endometriose; se durante a gestação houve parto prematuro ou baixo peso ao nascer; se na infância, foi alimentado com fórmula infantil, histórico de abuso sexual ou emocional na infância; se na adolescência apresentou cólicas menstruais intensas que impediam de frequentar a escola, não respondia ao uso de anticoncepcionais ou anti-inflamatórios para dor e reportava migrânea no período menstrual; se apresenta baixo índice de massa corporal (IMC) e sardas; se apresenta infertilidade; se durante a menstruação apresenta dor gastrointestinal, dor na região pélvica e/ou no diafragma; se apresenta dor crônica, cansaço, depressão e insônia; se apresenta alguma comorbidade como doenças autoimunes, doenças endócrinas, migrêneas, doenças inflamatórias gastrointestinais, doenças cardiovasculares ou câncer; se possui histórico prévio de abortos e; se possui histórico de cirurgia pélvica (Chapron et al, 2019).

#### **1.4 TRATAMENTO**

Existem diversos tratamentos para endometriose e a escolha de cada um depende do tipo e da extensão da lesão, da gravidade dos sintomas, da idade do paciente e se existe o desejo de engravidar (França, Lontra e Fernandes, 2022). Entre as opções para controlar a endometriose existem a terapia farmacológica com o objetivo de reduzir sintomas, cirurgia para remover as lesões, ou ambos, em que a terapia farmacológica tem o objetivo de prevenir a reincidência após a remoção cirúrgica das lesões (Chapron et al., 2019).

Nas terapias farmacológicas, o tratamento hormonal atua suprimindo as flutuações dos hormônios gonadotróficos e ovarianos, inibindo a ovulação, menstruação e então reduzindo o processo inflamatório (Da Broi, Ferriani e Navarro, 2019; Koninckx et al, 2021). Os fármacos de primeira linha de tratamento induzem um ambiente hiperprogestogênico, por meio da terapia combinada de contraceptivos orais e progestágenos, e reduzem o tamanho das lesões e dos sintomas. Porém, em torno de 25% dos pacientes não respondem a esse tipo de terapia e apresentam diversos efeitos colaterais como enjoo, dores de cabeça, alteração de humor, sangramento e outros (Vercellini et al, 2014; Ferrero, Barra e Maggiore, 2018). Nesses casos, os pacientes são direcionados para um tratamento de segunda linha, com a terapia hipoestrogênica (hormônio liberador de gonadotropina ou agonistas de GnRH), que atua na glândula pituitária, inibindo a secreção de gonadotropina e a subsequente redução da produção

hormonal ovariana. Essa terapia não é administrada via oral, mas sim via parenteral, subcutânea, intramuscular, intranasal ou intravaginal (Koninckx et al, 2021; França, Lontra e Fernandes, 2022).

A indicação de tratamento de terceira linha seria a remoção cirúrgica das lesões, seguida de tratamento farmacológico; e, como tratamento de escolha de quarta linha, definitivo, seria a histerectomia (Taylor, Kotlyar e Flores, 2021).

## **1.5 SONO, QUALIDADE DO SONO E DISTÚRBIOS DO SONO**

O sono é um comportamento fisiológico regulador essencial para a manutenção da homeostase do organismo (Finan, Goodin e Smith, 2013). A qualidade do sono corresponde à percepção individual de satisfação em relação à própria experiência de dormir e pode ser avaliada por meio de questionários e de medidas subjetivas relacionadas à duração do sono, à percepção de sua qualidade e ao bem-estar ao despertar e ao longo do dia (Nelson et al., 2022).

Nesse contexto, a saúde do sono é composta por seis dimensões principais: regularidade, satisfação subjetiva com o sono, capacidade de permanecer alerta durante o dia, horário do sono, em consonância com o ciclo circadiano, eficiência do sono, determinada pela relação entre o tempo disponível para dormir e o período efetivamente dormido e duração, sendo recomendadas entre sete e nove horas de sono por noite para adultos (Grandner e Fernandez, 2021).

A saúde do sono está relacionada à saúde cardiovascular, aos mecanismos envolvidos nas doenças metabólicas, ao funcionamento do sistema imunológico, à saúde mental e comportamental e ao desempenho cognitivo, além de ser influenciada por crenças e comportamentos individuais (Grandner e Fernandez, 2021). Em razão da sua interação com diferentes mecanismos fisiológicos, a baixa qualidade do sono está associada a diversas consequências, como maior risco de resistência à insulina, alterações hormonais, hipertensão arterial, arritmias, aumento da produção de citocinas inflamatórias, redução da consolidação da memória e maior risco de desenvolvimento de depressão, entre outras condições (Baranwal et al., 2023).

A regulação do metabolismo e da resposta imunológica é fortemente influenciada pelo ciclo circadiano (Yoshida et al., 2021; Garbarino et al., 2021). Consequentemente, a baixa qualidade do sono, a privação do sono e a desregulação circadiana podem comprometer a capacidade adaptativa e imunológica do organismo, favorecendo a manutenção de processos inflamatórios crônicos e aumentando o risco de doenças inflamatórias, autoimunes,

cardiometabólicas e neurodegenerativas (Garbarino et al., 2021). Dessa forma, a adequada organização do ciclo sono-vigília constitui um componente relevante para a manutenção da homeostase metabólica e imunológica.

Além das repercussões metabólicas e inflamatórias, há uma relação próxima, recíproca e complexa entre a baixa qualidade do sono, os distúrbios do sono e a presença de sintomas dolorosos na prática clínica (Finan, Goodin e Smith, 2013). Os mecanismos pelos quais as alterações do sono aumentam a intensidade da dor ou o risco de desenvolvimento de dor crônica ainda não estão completamente esclarecidos, porém, o aumento da percepção dolorosa pode estar relacionado à sensibilização dos mecanismos responsáveis pelo processamento da dor (Chang et al., 2022).

A relação entre a desregulação circadiana e as doenças inflamatórias crônicas também tem sido demonstrada em diferentes contextos clínicos. Entre os exemplos descritos estão o desenvolvimento de inflamação e fibrose cardíacas decorrentes de alterações na maquinaria circadiana de monócitos em indivíduos com doença renal crônica, bem como a maior liberação de mediadores inflamatórios pelo tecido adiposo visceral e as alterações na expressão de genes circadianos em indivíduos com obesidade (Yoshida et al., 2021; Zinna et al., 2025). Esses estudos reforçam a ideia de que a disfunção do relógio biológico pode produzir efeitos sistêmicos e contribuir para a progressão de condições caracterizadas por inflamação persistente.

A relação entre o sistema circadiano e a inflamação é bidirecional: a desregulação dos ritmos circadianos pode intensificar as respostas inflamatórias, enquanto a inflamação persistente também pode comprometer a organização dos ritmos biológicos (Garbarino et al., 2021; Yoshida et al., 2021). Evidências experimentais demonstram que a inversão do ritmo circadiano pode agravar a disbiose da microbiota intestinal e aumentar a atividade inflamatória, sugerindo uma interação entre a perturbação circadiana, a microbiota intestinal e a patogênese das doenças inflamatórias intestinais (Amara et al., 2024). De modo complementar, a privação aguda do sono foi associada a alterações nos genes circadianos BMAL1 e CRY1, disbiose intestinal, comprometimento da barreira intestinal e aumento de mediadores inflamatórios, incluindo o TNF- $\alpha$  (Yang et al., 2023). Esses resultados indicam que a desregulação do ciclo circadiano pode contribuir para o surgimento, a manutenção ou o agravamento de doenças inflamatórias crônicas (Withrow et al., 2021; Yang et al., 2023).

### 1.5.1 Endometriose e qualidade do sono

Existem estudos que mostram a presença de sensibilização central em mulheres com endometriose, apresentando hiperalgesia e baixo limiar de dor (Bajaj et al., 2003; Lamvu and Steege, 2006; Khachikyan et al., 2011; Taylor, Kotlyar e Flores, 2021). Taylor, Kotlyar e Flores (2021) propuseram redefinir a endometriose como uma doença inflamatória sistêmica, e não apenas pélvica. Os autores defendem que efeitos sistêmicos da endometriose foram reportados, como a presença de citocinas inflamatórias e alterações na circulação de células do sistema imune, que criam um ambiente inflamatório disseminado para além da cavidade pélvica. Além disso, já foram observadas alterações cardiovasculares, neurológicas e metabólicas em pacientes com endometriose.

Um dos principais efeitos da desregulação sistêmica da endometriose é a baixa qualidade do sono relatada por mulheres com endometriose. A endometriose é uma das condições mais comuns que precursores do desenvolvimento da dor pélvica crônica (Gutke, Sundfeldt e De Baets, 2021). Os principais sintomas dolorosos reportados são dor intensa ao menstruar, dor abdominal, dor ao evacuar e dor nas costas (Bem-Meir et al, 2020). Nunes, Ferreira e Bahamondes (2015) avaliaram o limiar de dor e a qualidade do sono em mulheres com ou sem endometriose e verificaram uma relação positiva entre a baixa qualidade do sono e a presença de endometriose, bem como a presença de um menor limiar de dor. Outro estudo de Souza et al (2023) identificou pior qualidade de sono em mulheres com endometriose profunda infiltrativa e dor pélvica crônica do que em indivíduos com endometriose sem dor.

Sintomas de insônia também são frequentemente reportados por mulheres com endometriose (Ishikura et al, 2020). Um estudo transversal com 234 mulheres verificou que mulheres com endometriose e dor moderada a severa relatam mais frequentemente insônia, o que influencia a complexidade do tratamento de pacientes com endometriose profunda (de Sousa, Vilella e Oliveira, 2023).

Em relação à endometriose, os estudos recentes têm investigado principalmente a qualidade do sono, a insônia, a sonolência diurna e o hiperalerta, sendo ainda limitada a avaliação direta do cronotipo, da melatonina, do cortisol e da expressão de genes circadianos nessa população (Facchin et al., 2021; Iannuzzo et al., 2024). Facchin et al. observaram que mulheres com endometriose dolorosa apresentavam maior fadiga, pior qualidade do sono, maior sonolência diurna e insônia mais grave do que mulheres sem a doença (Facchin et al., 2021). De maneira semelhante, Iannuzzo et al. identificaram uma associação entre endometriose, distúrbios do sono, maior gravidade da insônia e hiperalerta, sugerindo que

mecanismos cognitivos e fisiológicos de ativação podem contribuir para a persistência das alterações do sono (Iannuzzo et al., 2024). Considerando o caráter inflamatório crônico e doloroso da endometriose, é biologicamente plausível que a inflamação e a dor prejudiquem o sono e a organização circadiana, enquanto a privação de sono e a dessincronização dos ritmos biológicos possam ampliar as respostas inflamatórias; entretanto, essa relação ainda deve ser confirmada por estudos específicos (Garbarino et al., 2021; Facchin et al., 2021; Iannuzzo et al., 2024).

## 2 JUSTIFICATIVA

A endometriose é uma doença ginecológica crônica que acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva e pode comprometer a qualidade de vida. Sua apresentação clínica heterogênea, a fisiopatologia ainda não totalmente elucidada e o longo tempo até o diagnóstico contribuem para a complexidade da doença e de seu manejo.

Entre suas diferentes repercussões, alterações na qualidade do sono têm sido relatadas em mulheres com endometriose. A dor persistente, a fadiga e sintomas de ansiedade e depressão podem comprometer o sono, enquanto o sono inadequado pode intensificar a percepção dolorosa e o prejuízo nas atividades diárias, contribuindo para um maior impacto na qualidade de vida.

Embora estudos indiquem pior qualidade do sono nessa população, diferenças metodológicas dificultam determinar a magnitude e a consistência dessa associação. Assim, uma revisão sistemática com meta-análise permitirá sintetizar as evidências disponíveis, comparando mulheres com e sem endometriose quanto à qualidade do sono e aos desfechos relacionados, contribuindo para ampliar a compreensão dessas alterações e de sua consideração no cuidado integral dessas mulheres.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a qualidade do sono em mulheres com endometriose em comparação à de mulheres sem endometriose.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar a qualidade do sono em mulheres com endometriose em comparação com mulheres sem a doença;

Comparar a presença de insônia em mulheres diagnosticadas com endometriose e mulheres saudáveis;

Analisar a presença de fadiga crônica nas mulheres com e sem endometriose;

Avaliar a qualidade de vida, nos componentes físico e mental, de mulheres com endometriose em comparação com mulheres sem a doença;

Analisar os sintomas de ansiedade em mulheres com e sem endometriose.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021).

### 4.1 REGISTRO NO PROSPERO

Com o objetivo de oficializar e formalizar a execução desse estudo em nível mundial, o projeto foi submetido e registrado no *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO). Registrado sob o código CRD4202344864.

### 4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa foi realizada de maneira sistemática nos bancos de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Biomed Central, Web of Science, IBECs, LILACS, e literatura cinzenta (Google Acadêmico). A busca foi limitada a estudos observacionais de coorte, de caso-controle ou transversais, sem restrições linguísticas. As listas de referência, de todos os estudos primários selecionados, foram revisadas para identificação de outras citações relevantes. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave para busca: “sleep quality”, “sleep disorders”, “pelvic pain”, “insomnia” e “endometriosis”, combinados com os termos MeSh.

### 4.3 PECO

A prática baseada em evidências (PBE) propõe que os problemas clínicos que surgem na prática assistencial, de ensino ou de pesquisa sejam decompostos e organizados utilizando a estratégia PECO, um acrônimo para Paciente, Exposição, Comparação e “Outcomes” (desfechos). Dentro da PBE esses quatro componentes são os elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidência. Pode ainda ser acrescentado o S de “study design” (desenho do estudo), no qual se delimitam os tipos de estudos a serem incluídos (Akobeng, 2005; Antes et al., 1999; Bernardo et al., 2004; Flemming, 1999; Nobre et al., 2003; Sackett, 1997; Stevens, 2001; Wyatt, 2002). Sendo assim essa pesquisa tem como PECOS:

P: Mulheres acima de 12 anos

E: Mulheres com Endometriose

C: Grupo controle: mulheres sem endometriose

O: Primário: Qualidade do sono; Secundário: insônia, fadiga, ansiedade e qualidade de vida.

S: Estudos observacionais caso controle, coorte ou transversais.

#### **4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram incluídos nessa pesquisa estudos observacionais com população de estudo de mulheres com endometriose que avaliaram a qualidade do sono dessa população.

Foram excluídos os estudos com mulheres grávidas, estudos em animais, estudos sem grupo controle.

#### **4.5 TRIAGEM DOS TÍTULOS E RESUMOS**

Após a execução das estratégias de busca nas bases de dados, os artigos foram exportados para o Rayyan ([www.rayyan.qcri.org](http://www.rayyan.qcri.org)) para leitura de títulos e resumos. Dois revisores (JNZS e TC) selecionaram, de forma independente, os resumos conforme os critérios de inclusão do estudo. Qualquer discordância entre os revisores durante esse processo foi resolvida por consenso ou por consulta a um terceiro revisor (MIR).

#### **4.6 INCLUSÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PARA LEITURA NA ÍNTEGRA**

Para aqueles estudos selecionados na triagem, foram realizadas as leituras na íntegra, em que dois revisores (JNZS e TC), de forma independente, avaliaram se os estudos preencheram adequadamente os critérios de inclusão. Qualquer discordância entre os revisores durante esse processo foi resolvida por um terceiro revisor (MIR).

#### **4.7 EXTRAÇÃO DE DADOS**

Dois revisores (JNZS e TC) extraíram as informações usando uma planilha do Excel predefinida, com dados referentes aos artigos incluídos (exposição, comparação, resultados, tipos de estudos incluídos). Qualquer desacordo foi resolvido por consenso ou, quando necessário, por um terceiro revisor (MIR). Os seguintes dados foram extraídos: autor,

ano, país da publicação, título do artigo, critérios de inclusão e exclusão, grupo controle e grupo de estudo, métodos de diagnóstico e de avaliação da qualidade do sono e resultados.

#### **4.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS**

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada de forma preliminar utilizando o Risk of Bias (RoB) na ferramenta para estudos de exposição não randomizados (ROBINS-E) (Higgins et al., 2024). Sete domínios são abordados nesta ferramenta: (1) risco de viés de confusão; (2) viés na seleção dos participantes nos estudos; (3) viés na classificação da exposição; (4) viés de desvios das exposições planejadas; (5) viés devido à falta de dados; (6) viés na medição dos resultados; (7) viés na seleção dos resultados reportados. Cada domínio foi classificado como de risco de viés baixo, moderado, grave ou crítico.

#### **4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para a análise das variáveis contínuas, foram utilizadas as diferenças padronizadas das médias com intervalos de confiança de 95%. Para as variáveis dicotômicas, foi utilizada a medida de associação odds ratio (OR), com intervalo de confiança de 95%. As análises foram realizadas no software RevMan (versão 5.4).

Para analisar a heterogeneidade dos estudos, foi utilizada a estatística  $I^2$ , em que a heterogeneidade de 0% a 30% pode não ser importante; de 40% a 60% é moderada; de 50% a 90% é substancial e de 75% a 100% é considerável. Quando houve heterogeneidade presente, foi utilizado para o cálculo de estimativas, o modelo randômico. Quando não houve heterogeneidade, utilizou-se o modelo de efeito fixo de Mantel-Haenszel (Deeks et al., 2022).

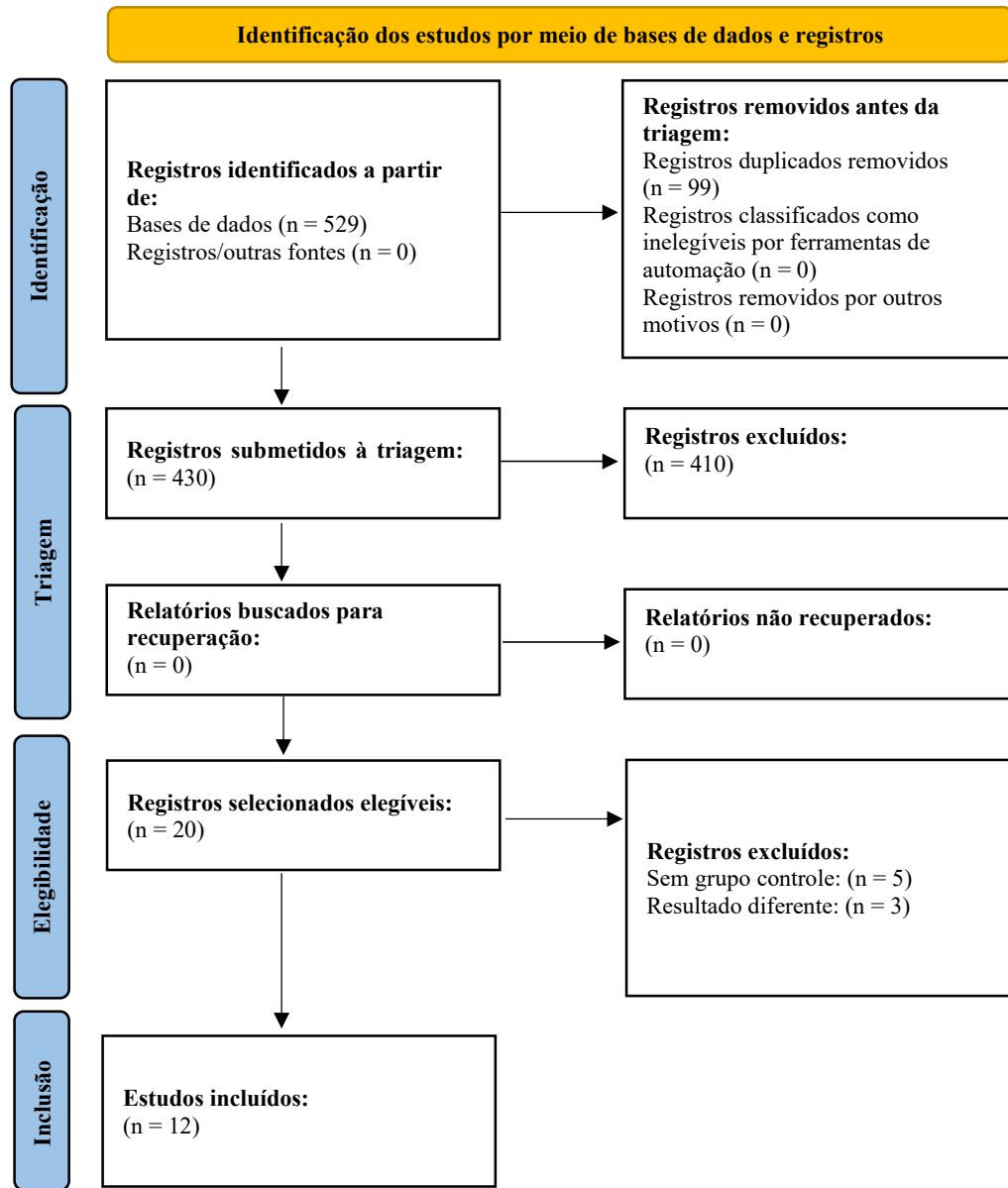
#### **4.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA**

A qualidade da evidência encontrada nos estudos incluídos foi avaliada com o software GRADEpro (GRADEpro GTD, 2021). A abordagem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) considera cinco domínios: o desenho do estudo, o risco de viés, a inconsistência e a imprecisão, o viés de publicação, além do tamanho e da tendência do efeito de cada estudo (Schunemann et al., 2013). Cada estudo é classificado como de baixa, moderada ou alta evidência.

## 5 RESULTADOS

A busca nas bases de dados identificou inicialmente 529 registros. Após a remoção de 99 duplicatas, 430 registros seguiram para a leitura de títulos e resumos, dos quais 410 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Os estudos selecionados nessa etapa foram avaliados na íntegra, e oito foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Ao final, 12 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática (Álvarez-Salvago et al., 2020; Chmaj-Wierzchowska et al., 2020; Facchin et al., 2021; Maggiore et al., 2017; Nunes et al., 2015; Ortiz et al., 2020; Ramin-Wright et al., 2018; Youseflu et al., 2020; Baldi et al., 2025; Chaichian et al., 2024; Davie et al., 2020; Iannuzzo et al., 2024). Quando as informações disponíveis nos artigos eram incompletas, os autores correspondentes foram contatados por e-mail e os dados obtidos foram incorporados às análises. A Figura 1 apresenta o processo de seleção dos estudos.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos incluídos



Legenda: fluxograma de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

## 5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos incluídos foram publicados entre 2015 e 2025 e realizados em diferentes países: Espanha (n = 1), Polônia (n = 1), Austrália (n = 1), Itália (n = 3), Brasil (n = 1), Estados Unidos da América (n = 1), Suíça (n = 1), Irã (n = 2) e, em um estudo, de forma conjunta na Itália e na Alemanha (n = 1). A idade das participantes variou de 18 a 64 anos. No total, foram avaliadas 4.411 mulheres, sendo 2.064 com diagnóstico de endometriose, que compuseram o

grupo exposto. Todos os estudos incluídos apresentaram dados sobre a qualidade do sono. As principais características dos estudos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

| Autor, ano (país)                         | Delineamento do estudo  | Objetivo                                                                                                                                                                                                                             | N total                                                        | Idade                                                                 | Estágio da endometriose                            | IMC                                                                | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Álvarez-Salvago et al., 2020 (Espanha)    | Estudo de caso-controle | Investigar a fadiga relacionada à endometriose (ERF), a aptidão física relacionada à saúde, a qualidade do sono e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em mulheres com endometriose, em comparação com controles pareados. | 50 (25 controles e 25 mulheres com endometriose)               | Grupo controle: 34.5 ± 5.2<br>Endometriose: 36.2 ± 3.7                | ASRM Estágios I–III 7 (28%)<br>Estágio IV 18 (72%) | Grupo controle: 22.98 ± 2.55<br>Endometriose: 26.39 ± 6.05         | Mulheres com endometriose frequentemente apresentam fadiga crônica e redução da aptidão física. Em comparação com controles saudáveis, apresentaram menor força e flexibilidade da região lombar, além de redução do equilíbrio corporal e da capacidade funcional. Essa redução da aptidão física esteve associada aos níveis de fadiga relacionada à endometriose. |
| Chmaj-Wierzchowska et al., 2020 (Polônia) | Estudo de caso-controle | Descrever a ocorrência de problemas relacionados à saúde em pacientes com endometriomas e cistos simples, bem como o efeito desses problemas sobre o funcionamento cotidiano das pacientes.                                          | 76 (17 com cistos simples, 36 controles e 23 com endometriose) | Grupo controle: 28.31<br>Cistos simples: 41.18<br>Endometriose: 29.83 | Não aplicável                                      | Não aplicável                                                      | Como o estágio da endometriose não se correlacionou com as queixas subjetivas, os autores recomendaram a avaliação rotineira adicional da qualidade de vida, incluindo a gravidade e a classificação da doença. O uso rotineiro do Nottingham Health Profile pode aprimorar a avaliação da gravidade da doença e da efetividade do tratamento.                       |
| Davie et al., 2020 (Austrália)            | Estudo de caso-controle | Investigar a relação entre qualidade do sono e endometriose em uma população australiana.                                                                                                                                            | 60 (30 controles e 30 mulheres com endometriose)               | Grupo controle: 39.5 (10.91)<br>Endometriose: 30.4 (7.47)             | Não aplicável                                      | Grupo controle: 22.4 (20.9–26.3)<br>Endometriose: 25.7 (21.4–29.3) | Mulheres com endometriose apresentaram qualidade do sono e qualidade de vida significativamente piores em comparação com controles saudáveis.                                                                                                                                                                                                                        |

| Autor, ano (país)                   | Delineamento do estudo          | Objetivo                                                                                                                                                                                | N total                                                                                                         | Idade                                                                                  | Estágio da endometriose                                                                      | IMC                                                                                    | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Facchin et al., 2021 (Itália)       | Estudo de caso-controle pareado | Examinar a fadiga e os distúrbios do sono em mulheres com endometriose, em comparação com mulheres sem histórico da doença, com ênfase no papel específico dos sintomas de dor pélvica. | 246 (123 controles e 123 mulheres com endometriose)                                                             | Grupo controle: 33.99 ± 6.42<br>Endometriose: 34.11 ± 6.34                             | Não aplicável                                                                                | Grupo controle: 21.32 ± 2.74<br>Endometriose: 21.57 ± 2.88                             | A dor pélvica, mais do que a endometriose isoladamente, esteve associada à fadiga e aos distúrbios do sono; a baixa qualidade do sono exerceu impacto negativo sobre a saúde psicológica e a qualidade de vida das mulheres.                                                                                                                                      |
| Maggiore et al., 2017 (Itália)      | Estudo de caso-controle         | Avaliar o impacto da endometriose do fundo de saco posterior sobre a qualidade do sono, a sonolência diurna e a insônia.                                                                | 290 (145 controles e 145 mulheres com endometriose)                                                             | Grupo controle: 32.1 ± 5.5<br>Endometriose: 32.9 ± 7.3                                 | Estágio III (37.2)<br>Estágio IV (62.8)<br>SOP 7 (4.8)                                       | Grupo controle: 23.2 ± 1.8<br>Endometriose: 22.9 ± 1.7                                 | Foi demonstrada associação entre baixa qualidade do sono, sonolência diurna excessiva, insônia e endometriose do fundo de saco posterior.                                                                                                                                                                                                                         |
| Nunes et al., 2015 (Brasil)         | Estudo de caso-controle         | Avaliar o limiar de dor e a qualidade do sono em mulheres com e sem endometriose.                                                                                                       | 510 (253 controles e 257 mulheres com endometriose)                                                             | Grupo controle: 33.3 ± 6.2<br>Endometriose: 34.4 ± 5.7                                 | Estágios I ou II 89<br>Estágios III ou IV 168                                                | Grupo controle: 25.9 ± 4.2<br>Endometriose: 25.4 ± 4.5                                 | A qualidade do sono foi pior e o limiar de dor foi menor em alguns locais do corpo nas mulheres com endometriose, em comparação com aquelas sem a doença.                                                                                                                                                                                                         |
| Ortiz et al., 2020 (Estados Unidos) | Estudo transversal              | Avaliar as respostas do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal à administração do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) em relação à dor pélvica crônica e à endometriose.               | 54 (22 com dor e endometriose confirmada por biópsia, 12 com dor e sem endometriose e 20 voluntárias saudáveis) | Grupo saudável: 34.3 (8.9)<br>Sem endometriose: 36.7 (9.3)<br>Endometriose: 31.4 (7.7) | Estágio I: 7 (31.8)<br>Estágio II: 5 (22.7)<br>Estágio III: 7 (31.8)<br>Estágio IV: 3 (13.6) | Grupo saudável: 24.1 (4.1)<br>Sem endometriose: 26.0 (4.1)<br>Endometriose: 24.4 (4.5) | A hipofunção do eixo HPA pode estar relacionada à intensidade da dor, independentemente da presença de lesões de endometriose, sobretudo em mulheres brancas. A associação entre raça e responsividade do eixo HPA limitou a avaliação da relação entre dor pélvica crônica, com ou sem endometriose, e a resposta do eixo HPA em uma coorte racialmente diversa. |

| Autor, ano (país)                                     | Delineamento do estudo                        | Objetivo                                                                                                                                                                                                                                                                        | N total                                               | Idade                                                      | Estágio da endometriose                                                                                         | IMC                                                                                                                       | Conclusão                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ramin-Wright et al., 2018 (Suíça, Alemanha e Áustria) | Estudo multicêntrico de caso-controle pareado | Investigar a prevalência de fadiga em mulheres com diagnóstico de endometriose, em comparação com um grupo controle não afetado, e avaliar os efeitos de confundimento da endometriose, dor, IMC, insônia, depressão, maternidade e estresse sobre a fadiga.                    | 1.120 (560 controles e 560 mulheres com endometriose) | Grupo controle: 37.6 ± 8.9<br>Endometriose: 37.9 ± 7.2     | rASRM<br>Estágio I: 100 (17.8%)<br>Estágio II: 113 (20.3%)<br>Estágio III: 166 (29.9%)<br>Estágio IV: 178 (32%) | IMC elevado<br>Grupo controle: Sim: 134 (24.3%)<br>Não: 419 (75.8%)<br>Endometriose: Sim: 152 (27.4%)<br>Não: 403 (72.6%) | Para melhorar a qualidade de vida das mulheres com endometriose, a abordagem da fadiga deve integrar rotineiramente o cuidado clínico, juntamente com o manejo da dor crônica e da infertilidade. |
| Youseflu et al., 2020 (Irã)                           | Estudo de caso-controle                       | Comparar fatores relacionados ao estilo de vida e a qualidade do sono entre mulheres com e sem endometriose. Também foi avaliada a influência da ingestão alimentar e das características sociodemográficas e clínicas sobre a qualidade do sono das mulheres com endometriose. | 155 (77 controles e 78 mulheres com endometriose)     | Grupo controle: 29.35 ± 6.99<br>Endometriose: 31.00 ± 6.63 | Não aplicável                                                                                                   | Grupo controle: 23.69 ± 3.58<br>Endometriose: 23.64 ± 4.11                                                                | Mulheres com endometriose apresentaram pior qualidade do sono do que mulheres saudáveis. Fatores relacionados ao estilo de vida podem influenciar a qualidade do sono dessas pacientes.           |

| Autor, ano (país)                    | Delineamento do estudo  | Objetivo                                                                                                                                                                                                                                              | N total                                             | Idade                                                      | Estágio da endometriose                                                                                                                         | IMC                                                        | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baldi et al., 2025 (Itália/Alemanha) | Estudo transversal      | Descrever a saúde do sono, o bem-estar psicológico e a prevalência de endometriose em uma amostra de estudantes do sexo feminino, bem como avaliar o impacto da endometriose sobre a saúde do sono e o bem-estar psicológico das mulheres acometidas. | 338 (169 controles e 169 mulheres com endometriose) | Grupo controle: 34.76 ± 7.04<br>Endometriose: 34.76 ± 7.04 | rASRM<br>Estágio I: 23 (13.6%)<br>Estágio II: 24 (14.2%)<br>Estágio III: 35 (20.7%)<br>Estágio IV: 49 (29.0%)<br>Não soube informar: 38 (22.5%) | Não aplicável                                              | Mulheres com endometriose apresentaram maior comprometimento do bem-estar psicológico e da saúde do sono, especialmente nas dimensões centrais do transtorno de insônia.                                                                                                                           |
| Chaichian et al., 2024 (Irã)         | Estudo transversal      | Investigar a frequência de distúrbios do sono em mulheres com endometriose, em comparação com um grupo controle, e avaliar os fatores associados à baixa qualidade do sono nessas pacientes.                                                          | 665 (463 controles e 202 mulheres com endometriose) | Grupo controle: 38 ± 12.25<br>Endometriose: 34 ± 8.5       | Não aplicável                                                                                                                                   | Grupo controle: 24.37 ± 3.37<br>Endometriose: 24.78 ± 3.40 | A endometriose esteve associada à baixa qualidade do sono, e esse efeito foi mais acentuado nos casos com dor relacionada à doença.                                                                                                                                                                |
| Iannuzzo et al., 2024 (Itália)       | Estudo de caso-controle | Investigar a associação entre endometriose, hiperalerta e distúrbios do sono, bem como avaliar o papel do hiperalerta como mediador da associação entre endometriose e distúrbios do sono.                                                            | 847 (417 controles e 430 mulheres com endometriose) | Grupo controle: 35.1 ± 0.6<br>Endometriose: 37.0 ± 0.35    | rASRM<br>Estágio I: 61 (14.2%)<br>Estágio II: 65 (15.1%)<br>Estágio III: 78 (18.1%)<br>Estágio IV: 226 (52.6%)                                  | Grupo controle: 23.04 ± 12.7<br>Endometriose: 23 ± 7.6     | A endometriose parece estar associada à baixa qualidade do sono e ao hiperalerta. Tanto a endometriose quanto o hiperalerta apresentaram associações independentes com distúrbios do sono, e o hiperalerta mediou aproximadamente um quarto da associação entre endometriose e alterações do sono. |

**Legenda:** ASRM: Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva; IMC: índice de massa corporal; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; ERF: fadiga relacionada à endometriose; HPA: eixo hipotálamo–hipófise–adrenal; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; NA: não aplicável; QV: qualidade de vida; QS: qualidade do sono; SOP: síndrome dos ovários policísticos.

Fonte: Zanatta, J.N. (2026).

5.2 ANÁLISE DOS PRINCIPAIS DESFECHOS

5.2.1 Avaliação da qualidade do sono

Nem todos os estudos que avaliaram o sono puderam ser combinados em meta-análises, principalmente devido às diferenças entre os instrumentos utilizados e à forma como os resultados foram apresentados. Nove estudos forneceram dados que permitiram a inclusão em pelo menos uma análise quantitativa (Baldi et al., 2025; Iannuzzo et al., 2024; Álvarez-Salvago et al., 2020; Chmaj-Wierzchowska et al., 2020; Facchin et al., 2021; Youseflu et al., 2020; Davie et al., 2020; Ramin-Wright et al., 2018; Maggiore et al., 2017).

Os dados relacionados ao sono foram divididos em três análises. Na primeira, três estudos utilizaram o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e classificaram as participantes como com boa ou baixa qualidade do sono com base em pontos de corte (Iannuzzo et al., 2024; Davie et al., 2020; Maggiore et al., 2017). Na segunda, quatro estudos apresentaram os escores médios de escalas de qualidade do sono, nas quais valores mais altos indicavam pior qualidade do sono (Álvarez-Salvago et al., 2020; Chmaj-Wierzchowska et al., 2020; Facchin et al., 2021; Youseflu et al., 2020). A terceira análise avaliou a sonolência diurna por meio da Escala de Sonolência de Epworth (ESS), utilizando os escores médios de Iannuzzo et al. (2024), Facchin et al. (2021) e Maggiore et al. (2017).

Na análise dicotômica foram reunidos os dados de Iannuzzo et al. (2024), Davie et al. (2020) e Maggiore et al. (2017), com 605 mulheres com endometriose e 592 controles. A chance de apresentar baixa qualidade do sono foi maior no grupo com endometriose (OR = 7,15; IC 95%: 4,74–10,77;  $p < 0,0001$ ), com heterogeneidade de 31% ( $I^2 = 31\%$ ). Essa análise envolveu 1.197 participantes e apresentou certeza moderada da evidência, segundo o GRADE. Os resultados são apresentados na Figura 2.

Figura 2 – Meta-análise da qualidade do sono, utilizando a escala PSQI.



Legenda: PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; Events = número de eventos; Total = número total de participantes; Weight = peso do estudo na metanálise; OR = Odds Ratio (razão de chances); M-H = método de Mantel-Haenszel; Random = modelo de efeitos aleatórios; IC 95% = intervalo de confiança de 95%;  $\tau^2 =$

variância entre os estudos;  $\text{Chi}^2$  = teste do qui-quadrado para heterogeneidade;  $\text{df}$  = graus de liberdade;  $P$  = valor de significância estatística;  $I^2$  = percentual de heterogeneidade entre os estudos;  $Z$  = estatística do teste do efeito global.

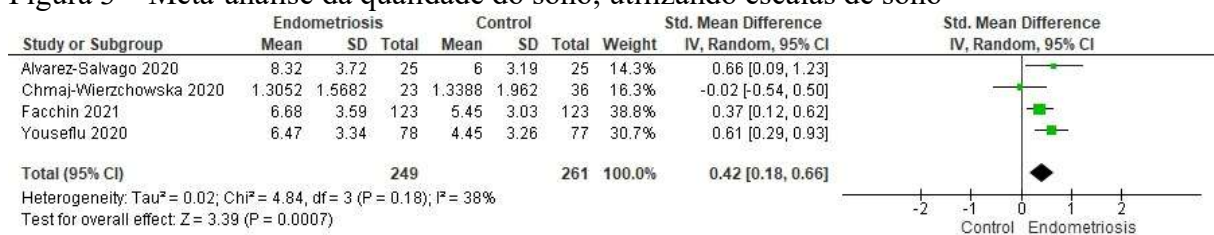
Fonte: Zanatta, 2026.

Para a análise dos escores contínuos, quatro estudos apresentaram valores médios e desvios-padrão para os grupos com endometriose e controle (Álvarez-Salvago et al., 2020; Chmaj-Wierzchowska et al., 2020; Facchin et al., 2021; Youseflu et al., 2020). Foram utilizados o PSQI e outros instrumentos validados de avaliação do sono, nos quais escores mais elevados indicavam pior desempenho.

Nunes et al. (2015) não foi incluído na meta-análise porque a forma de avaliar a qualidade do sono não permitia a comparação dos escores de qualidade do sono. Nas análises preliminares, a combinação de estudos com diferentes formas de mensuração resultou em uma heterogeneidade superior a 90%. A composição final incluiu Chmaj-Wierzchowska et al. (2019), que utilizaram o Nottingham Health Profile (NHP), um instrumento validado que também contempla questões relacionadas ao sono, e apresentaram uma heterogeneidade de 38%.

Ao todo, foram analisados 510 participantes nos quatro estudos. Os escores de qualidade do sono foram mais elevados entre as mulheres com endometriose, com diferença média padronizada de 0,42 (SMD = 0,42; IC 95%: 0,18–0,66;  $p = 0,0007$ ;  $I^2 = 38\%$ ). Pelo GRADE, a certeza da evidência foi considerada moderada. A Figura 3 apresenta essa análise.

Figura 3 – Meta-análise da qualidade do sono, utilizando escalas de sono



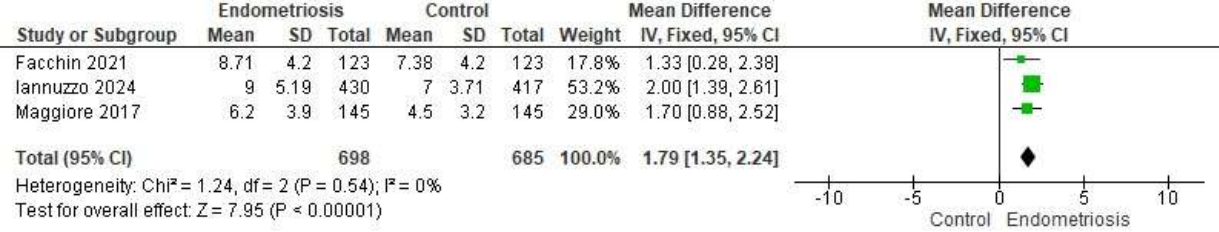
Legenda: Mean = média; SD = desvio-padrão; Total = número total de participantes; Weight = peso relativo de cada estudo na metanálise; SMD = *Standardized Mean Difference* (diferença de médias padronizada); IV = método da variância inversa; Random = modelo de efeitos aleatórios; IC 95% = intervalo de confiança de 95%;  $\text{Tau}^2$  = estimativa da variância entre os estudos;  $\text{Chi}^2$  = teste do qui-quadrado para heterogeneidade;  $\text{df}$  = graus de liberdade;  $P$  = valor de significância estatística;  $I^2$  = percentual de heterogeneidade entre os estudos;  $Z$  = estatística do teste do efeito global.

Fonte: Zanatta, 2026.

A sonolência diurna foi avaliada pela ESS em três estudos (Iannuzzo et al., 2024; Facchin et al., 2021; Maggiore et al., 2017), que apresentaram a média e o desvio-padrão dos escores dos grupos com endometriose e controle.

No total, essa análise reuniu 1.383 participantes. As mulheres com endometriose apresentaram escores médios mais altos na ESS, com diferença média de 1,79 pontos em relação aos controles (MD = 1,79; IC 95%: 1,35–2,24;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 0\%$ ), e a certeza da evidência foi classificada como alta pelo GRADE. A análise está apresentada na Figura 4.

Figura 4 – Meta-análise da Escala de Sonolência de Epworth (ESS)



Legenda: ESS = Escala de Sonolência de Epworth; Mean = média; SD = desvio-padrão; Total = número total de participantes; Weight = peso relativo de cada estudo na metanálise; MD = *Mean Difference* (diferença de médias); IV = método da variância inversa; Fixed = modelo de efeito fixo; IC 95% = intervalo de confiança de 95%;  $\text{Chi}^2$  = teste do qui-quadrado para heterogeneidade;  $\text{df}$  = graus de liberdade;  $P$  = valor de significância estatística;  $I^2$  = percentual de heterogeneidade entre os estudos;  $Z$  = estatística do teste do efeito global.  
Fonte: Zanatta, 2026.

5.2.2 Avaliação da insônia

Cinco estudos forneceram dados sobre insônia e foram incluídos na síntese quantitativa (Baldi et al., 2025; Iannuzzo et al., 2024; Facchin et al., 2021; Maggiore et al., 2017; Ramin-Wright et al., 2018). Quatro apresentavam delineamento caso-controle, enquanto Baldi et al. (2025) foi analisado separadamente, por se tratar de um estudo transversal.

Nos estudos de caso-controle foram avaliadas 1.253 mulheres com endometriose e 1.231 controles, totalizando 2.484 participantes. A análise mostrou maior chance de insônia entre as mulheres com endometriose (OR = 2,77; IC 95%: 1,55–4,96;  $p = 0,0006$ ), porém com heterogeneidade considerável ( $I^2 = 89\%$ ).

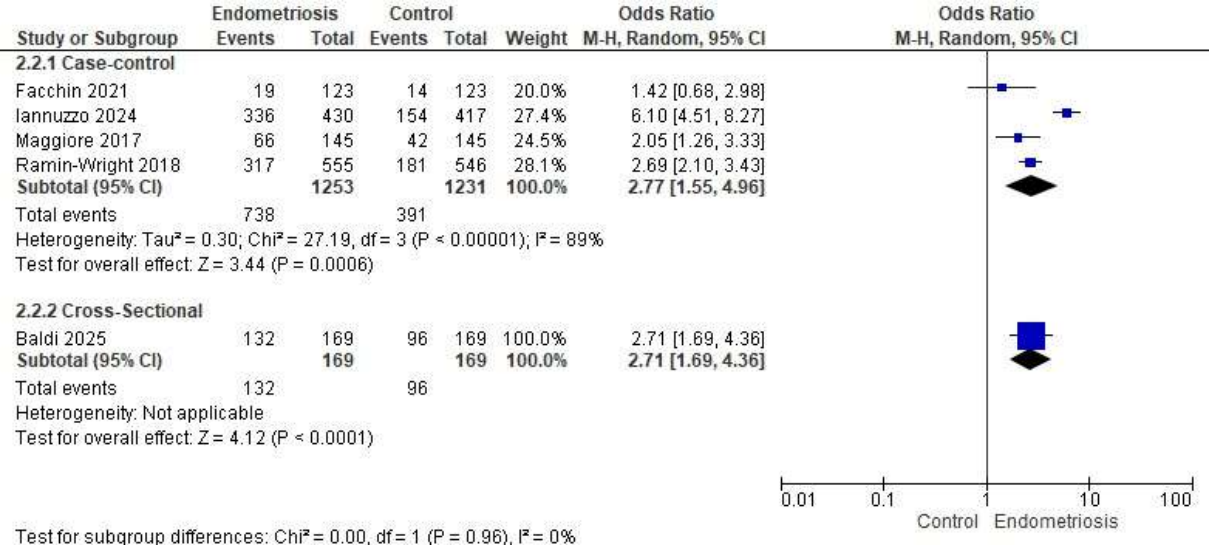
Entre os estudos dessa análise, Iannuzzo et al. (2024) apresentaram a maior estimativa de efeito (OR = 6,10; IC 95%: 4,51–8,27), enquanto as estimativas dos demais variaram de 1,42 a 2,69. Na análise de sensibilidade, a retirada desse estudo reduziu o  $I^2$  de 89% para aproximadamente 36%, indicando sua influência sobre a heterogeneidade observada.

Também foram observadas diferenças na definição de insônia entre os estudos. Facchin et al. (2021) consideraram como evento a insônia clinicamente significativa, definida por  $\text{score} \geq 15$  no Insomnia Severity Index (ISI). Iannuzzo et al. (2024) e Maggiore et al. (2017) utilizaram ponto de corte  $\geq 8$ . Já Ramin-Wright et al. (2018) não utilizaram o ISI e consideraram o relato autorreferido de insônia com frequência igual ou superior a “às vezes”.

As diferenças entre instrumentos e pontos de corte devem ser consideradas na leitura dessa análise, principalmente porque os estudos não utilizaram uma definição única para o desfecho de insônia. O estudo de Iannuzzo et al. (2024) foi mantido na síntese por atender aos critérios de inclusão e por representar uma parcela importante da amostra analisada.

Baldi et al. (2025), analisado separadamente, incluiu 169 mulheres com endometriose e 169 controles. Nesse estudo também foi observada maior chance de insônia no grupo com endometriose (OR = 2,71; IC 95%: 1,69–4,36;  $p < 0,0001$ ). Considerando as limitações dos estudos incluídos, a certeza da evidência para o desfecho de insônia foi classificada como muito baixa pelo GRADE. A Figura 5 apresenta os resultados dessas análises.

Figura 5 – Meta-análise da insônia



Legenda: Events = número de eventos; Total = número total de participantes; Weight = peso relativo de cada estudo na metanálise; OR = *Odds Ratio* (razão de chances); M-H = método de Mantel-Haenszel; Random = modelo de efeitos aleatórios; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; Subtotal = estimativa combinada dos estudos em cada subgrupo;  $\tau^2$  = estimativa da variância entre os estudos;  $\chi^2$  = teste do qui-quadrado para heterogeneidade;  $df$  = graus de liberdade;  $P$  = valor de significância estatística;  $I^2$  = percentual de heterogeneidade entre os estudos;  $Z$  = estatística do teste do efeito global. Os subgrupos correspondem aos estudos caso-controle (*Case-control*) e transversais (*Cross-sectional*). O teste de diferenças entre subgrupos avalia se o efeito estimado difere significativamente entre os subgrupos, de acordo com o delineamento do estudo.

Fonte: Zanatta, 2026.

5.3 ANÁLISE DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Além dos desfechos diretamente relacionados ao sono, os estudos também avaliaram outras condições clínicas associadas à endometriose. Foi possível realizar meta-análises sobre a qualidade de vida, a ansiedade e a fadiga.

Dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica, disquezia, menorragia e aspectos relacionados à atividade sexual também foram avaliados em parte dos estudos. Como esses

dados não puderam ser combinados em uma análise quantitativa, os resultados foram apresentados de forma descritiva na Tabela 2.

Tabela 2 – Sintomas clínicos segundo a qualidade do sono nos estudos incluídos

| Autor,<br>(país)             | ano  | Dismenorreia                                                                                                               | Dispareunia                                                                                                                | Dor<br>crônica                                                                                                             | pélvica | Sexualmente<br>ativa                                                                                                                     | Disquezia                                                                                                                    | Menorragia                                                                                                          |
|------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Davie et al.,<br>(Austrália) | 2020 | Menstruando<br>Boa qualidade do sono:<br>Mediana (IQR) 5 (4–8)<br>Baixa qualidade do sono:<br>Mediana (IQR) 8 (6–9)        | NA                                                                                                                         |                                                                                                                            | NA      | Dor durante a relação sexual<br>Boa qualidade do sono:<br>Mediana (IQR) 0,5 (0–2)<br>Baixa qualidade do sono:<br>Mediana (IQR) 4 (0–5,5) | Evacuação intestinal<br>Boa qualidade do sono:<br>Mediana (IQR) 1 (0–5)<br>Baixa qualidade do sono:<br>Mediana (IQR) 4 (2–7) | NA                                                                                                                  |
| Maggiore et al.,<br>(Itália) | 2017 | Boa qualidade do sono: 46 (90,2)<br>Intensidade: 5,7 ± 1,2<br>Baixa qualidade do sono: 82 (87,2)<br>Intensidade: 7,2 ± 1,2 | Boa qualidade do sono: 29 (63,0)<br>Intensidade: 6,4 ± 1,1<br>Baixa qualidade do sono: 58 (65,9)<br>Intensidade: 6,5 ± 0,9 | Boa qualidade do sono: 30 (58,8)<br>Intensidade: 5,4 ± 1,2<br>Baixa qualidade do sono: 61 (64,9)<br>Intensidade: 6,0 ± 1,0 |         | Boa qualidade do sono: 46 (90,2)<br>Baixa qualidade do sono: 88 (93,6)                                                                   | Boa qualidade do sono: 30 (58,8)<br>Intensidade: 5,0 ± 0,8<br>Baixa qualidade do sono: 58 (61,7)<br>Intensidade: 4,9 ± 0,7   | NA                                                                                                                  |
| Youseflu et al.,<br>(Irã)    | 2020 | Boa qualidade do sono: Sim: 20 (64,52); Não: 11 (35,48)<br>Baixa qualidade do sono: Sim: 40 (85,11); Não: 7 (14,89)        | Boa qualidade do sono: Sim: 11 (35,48); Não: 20 (64,52)<br>Baixa qualidade do sono: Sim: 28 (59,57); Não: 19 (40,43)       | Boa qualidade do sono: Sim: 12 (38,71); Não: 19 (61,29)<br>Baixa qualidade do sono: Sim: 31 (65,96); Não: 16 (34,04)       |         | NA                                                                                                                                       | NA                                                                                                                           | Boa qualidade do sono: Sim: 9 (29,03); Não: 22 (70,97)<br>Baixa qualidade do sono: Sim: 15 (31,91); Não: 32 (68,08) |

**Legenda:** IQR = intervalo interquartil; NA = não aplicável; n = número de participantes; % = percentual de participantes.

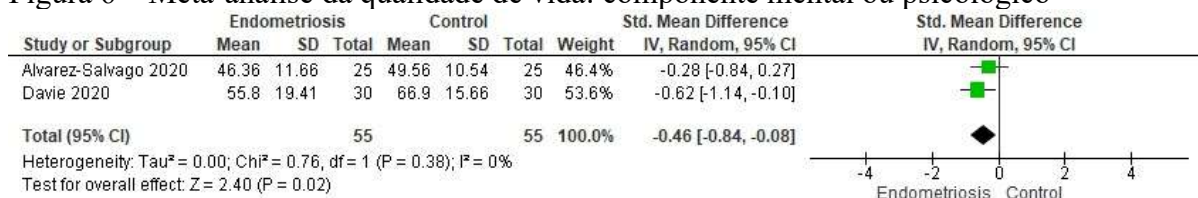
Fonte: Zanatta, J.N. (2026).

### 5.3.1 Avaliação da qualidade de vida: componente mental ou psicológico

O componente mental ou psicológico da qualidade de vida foi avaliado por Álvarez-Salvago et al. (2020) e por Davie et al. (2020), ambos estudos de caso-controle. Juntos, os estudos incluíram 110 participantes: 55 mulheres com endometriose e 55 controles.

As mulheres com endometriose apresentaram escores mais baixos no componente mental da qualidade de vida, indicando pior bem-estar psicológico (SMD = -0,46; IC 95%: -0,84 a -0,08;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 0\%$ ). A certeza da evidência foi classificada como moderada pelo GRADE, e a análise é apresentada na Figura 6.

Figura 6 – Meta-análise da qualidade de vida: componente mental ou psicológico



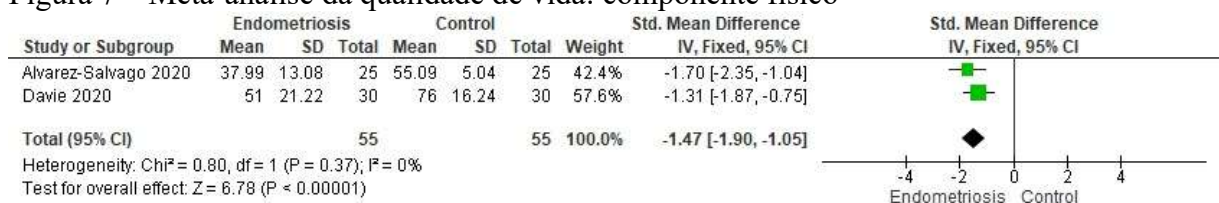
Legenda: Mean = média; SD = desvio-padrão; Total = número total de participantes; Weight = peso relativo de cada estudo na metanálise; SMD = *Standardized Mean Difference* (diferença de médias padronizada); IV = método da variância inversa; Random = modelo de efeitos aleatórios; IC 95% = intervalo de confiança de 95%;  $\tau^2$  = estimativa da variância entre os estudos;  $\chi^2$  = teste do qui-quadrado para heterogeneidade;  $df$  = graus de liberdade;  $P$  = valor de significância estatística;  $I^2$  = percentual de heterogeneidade entre os estudos;  $Z$  = estatística do teste do efeito global. Valores negativos da diferença de médias padronizada indicam menores médias no grupo endometriose em comparação ao grupo controle.

Fonte: Zanatta, 2026.

Os mesmos estudos também apresentaram dados sobre o componente físico da qualidade de vida. A análise reuniu as mesmas 110 participantes, igualmente distribuídas entre os grupos de endometriose e de controle.

Para o componente físico, os escores também foram menores entre as mulheres com endometriose (SMD = -1,47; IC 95%: -1,90 a -1,05;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Pelo GRADE, a certeza da evidência foi moderada. A Figura 7 apresenta essa comparação.

Figura 7 – Meta-análise da qualidade de vida: componente físico



Legenda: Mean = média; SD = desvio-padrão; Total = número total de participantes; Weight = peso relativo de cada estudo na metanálise; SMD = *Standardized Mean Difference* (diferença de médias padronizada); IV = método da variância inversa; Fixed = modelo de efeito fixo; IC 95% = intervalo de confiança de 95%;  $\chi^2$  = teste do qui-

quadrado para heterogeneidade; df = graus de liberdade; P = valor de significância estatística; I<sup>2</sup> = percentual de heterogeneidade entre os estudos; Z = estatística do teste do efeito global. Valores negativos da diferença de médias padronizada indicam médias menores no grupo de endometriose em comparação ao grupo controle.  
Fonte: Zanatta, 2026.

5.3.2 Avaliação da fadiga

Três estudos de caso-controle avaliaram fadiga e puderam ser combinados na meta-análise (Álvarez-Salvago et al., 2020; Facchin et al., 2021; Ramin-Wright et al., 2018). Foram incluídos 1.398 participantes, dos quais 702 apresentavam endometriose e 696 faziam parte dos grupos de controle.

A fadiga foi mais frequente entre as mulheres com endometriose, com OR de 2,52 (IC 95%: 2,00–3,18; p < 0,00001, I<sup>2</sup> = 0%) e a certeza da evidência foi classificada como moderada pelo GRADE. A meta-análise é apresentada na Figura 8.

Figura 8 – Meta-análise da fadiga



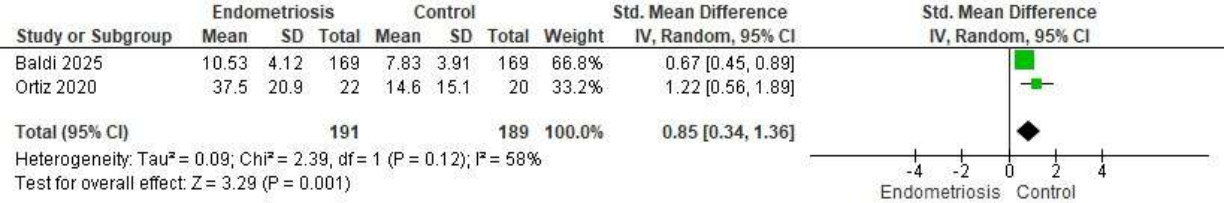
Legenda: Events = número de eventos; Total = número total de participantes; Weight = peso relativo de cada estudo na metanálise; OR = Odds Ratio (razão de chances); M-H = método de Mantel-Haenszel; Fixed = modelo de efeito fixo; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; Chi<sup>2</sup> = teste do qui-quadrado para heterogeneidade; df = graus de liberdade; P = valor de significância estatística; I<sup>2</sup> = percentual de heterogeneidade entre os estudos; Z = estatística do teste do efeito global.  
Fonte: Zanatta, 2026.

5.3.3 Avaliação da ansiedade

A ansiedade foi avaliada por Baldi et al. (2025) e por Ortiz et al. (2020), sendo um estudo de caso-controle e outro transversal, respectivamente. Os dois utilizaram a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) e incluíram, no total, 380 participantes.

Os escores de ansiedade foram maiores no grupo com endometriose (SMD = 0,85; IC 95%: 0,34–1,36; p < 0,001; I<sup>2</sup> = 58%). Para esse desfecho, a certeza da evidência foi considerada baixa pelo GRADE. Os resultados são apresentados na Figura 9.

Figura 9 – Meta-análise da ansiedade



Legenda: Mean = média; SD = desvio-padrão; Total = número total de participantes; Weight = peso relativo de cada estudo na metanálise; SMD = *Standardized Mean Difference* (diferença de médias padronizada); IV = método da variância inversa; Random = modelo de efeitos aleatórios; IC 95% = intervalo de confiança de 95%;  $\tau^2$  = estimativa da variância entre os estudos;  $\chi^2$  = teste do qui-quadrado para heterogeneidade;  $df$  = graus de liberdade;  $P$  = valor de significância estatística;  $I^2$  = percentual de heterogeneidade entre os estudos;  $Z$  = estatística do teste do efeito global.  
Fonte: Zanatta, 2026.

5.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés dos 12 estudos foi avaliado com a ferramenta ROBINS-E. No domínio 1, relacionado ao confundimento, Baldi et al. (2025), Chmaj-Wierzchowska et al. (2019) e Iannuzzo et al. (2024) apresentaram algumas preocupações. Nunes et al. (2015) e Youseflu et al. (2020) foram classificados como de alto risco nesse domínio, enquanto os demais estudos foram classificados como de baixo risco.

No domínio 2, referente à mensuração da exposição, apenas Baldi et al. (2025) apresentaram algumas preocupações. No domínio 3, relacionado à seleção das participantes, essa classificação foi observada em Baldi et al. (2025) e Iannuzzo et al. (2024); neste último, o recrutamento foi realizado por meio de pesquisa on-line. No domínio 4, todos os estudos foram classificados como de baixo risco.

No domínio 5, Chmaj-Wierzchowska et al. (2019) e Ramin-Wright et al. (2018) apresentaram algumas preocupações relacionadas aos dados ausentes. No domínio 6, essa classificação foi observada em Baldi et al. (2025), Chmaj-Wierzchowska et al. (2019), Ortiz et al. (2020) e Ramin-Wright et al. (2018), principalmente devido à falta de informações sobre o cegamento dos avaliadores ou sobre as medidas adotadas para reduzir a influência dos pesquisadores na avaliação dos desfechos. Todos os estudos apresentaram baixo risco no domínio 7.

Na avaliação global, cinco estudos apresentaram baixo risco de viés (Chaichian et al., 2024; Álvarez-Salvago et al., 2020; Davie et al., 2020; Facchin et al., 2021; Maggiore et al., 2017), cinco foram classificados como apresentando algumas preocupações (Baldi et al., 2025; Chmaj-Wierzchowska et al., 2020; Ortiz et al., 2020; Ramin-Wright et al., 2018; Iannuzzo et

al., 2024) e dois apresentaram alto risco (Nunes et al., 2015; Youseflu et al., 2020). A Figura 10 resume os julgamentos de cada domínio.

Figura 10 – Avaliação do risco de viés por meio da ferramenta ROBINS-E

|                          | Risk of bias domains |    |    |    |    |    |    | Overall |
|--------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|---------|
|                          | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 |         |
| Baldi, 2025              | -                    | -  | -  | +  | +  | -  | +  | -       |
| Chaichian, 2024          | +                    | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +       |
| Álvarez-Salvago, 2020    | +                    | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +       |
| Davie, 2020              | +                    | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +       |
| Chmaj-Wierzchowska, 2019 | -                    | +  | +  | +  | -  | -  | +  | -       |
| Facchin, 2021            | +                    | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +       |
| Maggiore, 2017           | +                    | +  | +  | +  | +  | +  | +  | +       |
| Nunes, 2015              | X                    | +  | +  | +  | +  | +  | +  | X       |
| Ortiz, 2020              | +                    | +  | +  | +  | +  | -  | +  | -       |
| Ramin-Wright, 2018       | +                    | +  | +  | +  | -  | -  | +  | -       |
| Iannuzzo, 2024           | -                    | +  | -  | +  | +  | +  | +  | -       |
| Youseflu, 2020           | X                    | +  | +  | +  | +  | +  | +  | X       |

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias arising from measurement of the exposure.  
D3: Bias in selection of participants into the study (or into the analysis).  
D4: Bias due to post-exposure interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias arising from measurement of the outcome.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X High  
- Some concerns  
+ Low

Legenda: ROBINS-E = Risk of Bias in Non-randomized Studies of Exposures; D1–D7 = domínios avaliados pela ferramenta.  
Fonte: Zanatta, 2026.

5.5 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência foi avaliada para cada desfecho por meio da abordagem GRADE (Guyatt et al., 2008). Para a qualidade do sono, tanto a análise dos escores contínuos quanto a dicotômica apresentaram certeza moderada da evidência, com rebaixamento por imprecisão. A análise da sonolência diurna, avaliada pela Escala de Sonolência de Epworth (ESS), apresentou alta certeza da evidência, sem rebaixamentos.

Para o desfecho insônia, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa, em razão de limitações relacionadas ao risco de viés, à inconsistência entre os estudos e à imprecisão das estimativas. Entre os desfechos secundários, a fadiga apresentou certeza moderada da evidência, com rebaixamento devido à imprecisão. Os componentes mental e físico da qualidade de vida também apresentaram certeza moderada, enquanto a evidência para ansiedade foi classificada como baixa, devido ao risco de viés e à imprecisão.

A Tabela 3 apresenta o resumo da avaliação da certeza da evidência para os desfechos analisados.

**Tabela 3 – Avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE para os desfechos relacionados ao sono, qualidade de vida, fadiga e ansiedade em mulheres com endometriose**

| Desfecho                              | Participantes (estudos)                                       | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Efeito (IC95%)                          | Certeza da evidência |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------|----------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------------|----------------------|
| PSQI                                  | 1.197 (605 casos; 592 controles); 3 estudos não randomizados  | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Grave              | OR 7,15 (IC95%: 4,74–10,77)             | Moderada ⊕⊕⊕○        |
| Insônia – caso-controle               | 2484 (1253 casos; 1231 controles); 4 estudos não randomizados | Grave         | Muito grave    | Não grave          | Grave              | OR 2,77 (IC95%: 1,55–4,96)              | Muito baixa ⊕○○○     |
| Insônia – transversal                 | 338; 1 estudo não randomizado                                 | Grave         | Grave          | Não grave          | Grave              | OR 2,71 (IC95%: 1,69–4,36)              | Muito baixa ⊕○○○     |
| Fadiga (frequência)                   | 1.398 (702 casos; 696 controles); 3 estudos não randomizados  | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Grave              | OR 2,52 (IC95%: 2,00–3,18)              | Moderada ⊕⊕⊕○        |
| Qualidade do sono                     | 510 (249 casos; 261 controles); 4 estudos não randomizados    | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Grave <sup>a</sup> | RR 0,42 (IC95%: 0,18–0,66)              | Moderada ⊕⊕⊕○        |
| Qualidade de vida – componente mental | 110 (55 casos; 55 controles); 2 estudos não randomizados      | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Grave              | RR -0,46 (IC95%: -0,84 a -0,08)         | Moderada ⊕⊕⊕○        |
| Qualidade de vida – componente físico | 110 (55 casos; 55 controles); 2 estudos não randomizados      | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Grave              | RR -1,47 (IC95%: -1,90 a -1,05)         | Moderada ⊕⊕⊕○        |
| ESS total                             | 1383 (698 casos; 685 controles); 3 estudos não randomizados   | Não grave     | Não grave      | Não grave          | Não grave          | RR 1,79 (IC95%: 1,35–2,24)              | Alta ⊕⊕⊕⊕            |
| Ansiedade                             | 380 (191 casos; 189 controles); 2 estudos não randomizados    | Grave         | Não grave      | Não grave          | Grave              | SMD 0,85 maior (IC95%: 0,34–1,36 maior) | Baixa ⊕⊕○○           |

Fonte: elaboração própria a partir dos resultados exportados do GRADEpro.

IC = intervalo de confiança de 95%; OR = odds ratio (razão de chances); RR = razão de risco; SMD = diferença de médias padronizada; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS = Epworth Sleepiness Scale.

<sup>a</sup> Imprecisão: alguns estudos incluíram pequeno número de participantes, com intervalos de confiança amplos e incerteza na estimativa do efeito.

## 6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática e meta-análise demonstrou, por meio de três análises relacionadas ao sono, que mulheres com endometriose apresentam piores desfechos do que mulheres sem a doença. Na análise dicotômica do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index* — PSQI), classificada como evidência de certeza moderada, as mulheres com endometriose apresentaram chance 7,15 vezes maior de serem classificadas como tendo baixa qualidade do sono (OR = 7,15; IC 95%: 4,74–10,77). Esse resultado indica uma associação expressiva, embora deva-se considerar a natureza observacional dos estudos incluídos.

Na análise contínua dos escores de qualidade do sono, também classificada como evidência de certeza moderada, as mulheres com endometriose apresentaram escores superiores aos observados no grupo controle (SMD = 0,42; IC 95%: 0,18–0,66). Por se tratar de uma diferença de médias padronizada, esse resultado representa uma diferença de 0,42 entre os grupos, correspondente a um tamanho de efeito pequeno a moderado, e não uma diferença de 0,42 pontos na escala original. A análise da Escala de Sonolência de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale* — ESS), por sua vez, demonstrou maior sonolência diurna entre as mulheres com endometriose (MD = 1,79; IC 95%: 1,35–2,24), com evidência classificada como de alta certeza. Embora estatisticamente significativa, a relevância clínica dessa diferença deve ser interpretada com cautela, pois os estudos não apresentaram uniformidade quanto a um ponto de corte para diferença clinicamente relevante.

A síntese dos estudos de caso-controle também indicou maior chance de insônia entre mulheres com endometriose em comparação com as do grupo controle (OR = 2,77; IC 95%: 1,55–4,96). Entretanto, essa análise apresentou heterogeneidade considerável ( $I^2 = 89\%$ ), o que limita a interpretação direta da estimativa combinada. Parte dessa variabilidade pode ser explicada pelas diferentes definições utilizadas para o desfecho: Facchin et al. (2021) consideraram insônia clinicamente significativa a partir de escore  $\geq 15$  no *Insomnia Severity Index* (ISI), enquanto Iannuzzo et al. (2024) e Maggiore et al. (2017) incluíram também sintomas subliminares, adotando ponto de corte  $\geq 8$ . Ramin-Wright et al. (2018), por sua vez, avaliaram a insônia por meio de uma pergunta autorreferida, sem utilizar o ISI. Diferenças nos métodos de recrutamento, nos perfis clínicos das participantes, na intensidade da dor, na

presença de hiperalerta e na distribuição dos estágios da endometriose também podem ter contribuído para a heterogeneidade observada.

Alguns estudos sugerem que alterações do sono podem ser mais frequentes em mulheres com endometriose nos estágios III e IV; contudo, essa relação não pôde ser confirmada por análises estratificadas na presente revisão (Maggiore et al., 2017, Iannuzzo et al., 2024). Além disso, a classificação anatômica da doença não necessariamente corresponde à intensidade dos sintomas. Dessa forma, não é possível atribuir a pior qualidade do sono exclusivamente ao estágio da endometriose, sendo necessários estudos que avaliem conjuntamente o estágio, o fenótipo das lesões, a intensidade da dor, o tratamento utilizado e a presença de comorbidades (Vercellini et al., 1996, Vercellini et al., 2007, Becker et al., 2022).

Outros sintomas frequentemente relatados nos estudos incluídos, como dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica, disquezia e menorragia, também foram associados à pior qualidade do sono (Davie et al., 2020; Nunes et al., 2015; Youseflu et al., 2020). No entanto, esses desfechos não puderam ser combinados quantitativamente devido às diferenças entre os instrumentos de avaliação, as definições clínicas e as formas de apresentação dos resultados. A impossibilidade de realizar essas meta-análises reforça a necessidade de maior padronização na mensuração dos sintomas associados à endometriose.

Os achados desta revisão são consistentes com estudos que identificaram elevada frequência de baixa qualidade do sono em mulheres com endometriose, tanto por meio de instrumentos validados quanto de avaliações subjetivas (Souza et al., 2023; Nunes et al., 2015; Mundo-López et al., 2020; Goksu et al., 2021; Gete et al., 2023; Arion et al., 2020; Leuenberger et al., 2022; Halici et al., 2023; de Souza et al., 2024; Hunsche et al., 2023; Lamvu et al., 2021). Distúrbios do sono, fadiga, dor e sintomas depressivos são frequentemente relatados nessa população e podem ocorrer de maneira inter-relacionada (Nunes et al., 2015; Ramin-Wright et al., 2018; Gete et al., 2023; Iannuzzo et al., 2024).

A fadiga parece ter natureza multifatorial e não pode ser explicada exclusivamente pela baixa qualidade do sono. Além das alterações do sono, sua ocorrência pode estar relacionada à dor persistente, à depressão, à anemia e a alterações metabólicas, como a hipercolesterolemia (Choi et al., 2017; Pickup et al., 2024). Esse caráter multifatorial também se relaciona às alterações inflamatórias e imunológicas descritas na endometriose (Taylor et al., 2021).

Chapron et al. (2019) descrevem a endometriose como uma doença inflamatória crônica que requer acompanhamento ao longo da vida. Nesse contexto, a interação entre inflamação,

dor e alterações do sono pode contribuir para compreender parte das repercussões sistêmicas observadas nessas mulheres.

O sono participa da regulação da resposta imunológica e, quando ocorre privação, fragmentação ou baixa qualidade do sono, podem ocorrer alterações na atividade das células do sistema imune e aumento da produção de mediadores inflamatórios (Garbarino et al., 2021). Sang et al. (2023), utilizando um modelo experimental de privação prolongada do sono, observaram aumento dos neutrófilos circulantes e da liberação de citocinas inflamatórias. Essa relação também pode ocorrer no sentido inverso, pois a inflamação persistente pode interferir na organização e na continuidade do sono. O sistema circadiano pode participar desse processo, uma vez que a atividade de células imunológicas e a liberação de mediadores inflamatórios variam ao longo do dia e são parcialmente reguladas pelo relógio biológico (Garbarino et al., 2021; Yoshida et al., 2021). Entretanto, ainda são poucos os estudos em mulheres com endometriose que avaliam conjuntamente qualidade do sono, marcadores inflamatórios e parâmetros circadianos (Garbarino et al., 2021; Irwin, Straub e Smith, 2023).

Em uma doença caracterizada por inflamação persistente, a pior qualidade do sono pode representar mais um fator na manutenção dessas alterações. No entanto, apesar da plausibilidade biológica dessa relação, ainda não é possível afirmar que a pior qualidade do sono observada em mulheres com endometriose seja consequência direta da inflamação sistêmica.

Nesse contexto, a dor pode dificultar o início e a manutenção do sono, enquanto a privação ou a fragmentação do sono pode aumentar a sensibilidade à dor e reduzir a capacidade de modulação da dor (Finan, Goodin e Smith, 2013; Haack et al., 2020; Cohen et al., 2021). Evidências recentes reforçam essa interação. Rouhi et al. (2023) observaram que perturbações do sono aumentam a percepção dolorosa, enquanto uma meta-análise de estudos longitudinais mostrou que problemas de sono podem preceder a dor crônica e que a própria dor também pode favorecer alterações posteriores do sono (Runge et al., 2024). Embora a mensuração da dor e da qualidade do sono seja complexa, por envolver componentes subjetivos e percepções individuais, os achados de diferentes estudos reforçam a existência de uma relação bidirecional entre esses desfechos, que deve ser analisada na prática clínica.

Em um ensaio experimental com adultos saudáveis, a fragmentação do sono reduziu o limiar de dor e aumentou a resposta inflamatória celular, com maior produção de IL-6 e TNF- $\alpha$  por monócitos. A perda do sono profundo e a ativação inflamatória contribuíram para o

aumento da sensibilidade à dor após a interrupção do sono (Irwin et al., 2023). Embora esse estudo não tenha sido realizado em mulheres com endometriose, seus resultados ajudam a sustentar a hipótese de que, em uma doença marcada por inflamação persistente e dor recorrente, noites de sono inadequadas possam ampliar a experiência dolorosa. A avaliação isolada da dor ou do sono pode ser insuficiente para indicar um resultado positivo no quadro clínico, uma vez que alterações em um desses componentes podem contribuir para a manutenção ou o agravamento do outro.

Nos estudos específicos sobre endometriose, a dor é repetidamente associada aos piores desfechos do sono. Facchin et al. (2021) observaram pior qualidade do sono, maior sonolência diurna e sintomas de insônia mais intensos nas mulheres com endometriose dolorosa do que nas mulheres sem dor significativa e nos controles. Souza, Vilella e Oliveira (2023) também verificaram que mulheres com endometriose profunda e dor moderada ou intensa apresentavam maior frequência de insônia, sendo que a dor moderada a grave esteve associada a uma chance aproximadamente 2,8 vezes maior desse desfecho. Nunes, Ferreira e Bahamondes (2015) identificaram pior qualidade do sono associada a um limiar doloroso mais baixo em mulheres com endometriose. Chaichian et al. (2024) encontraram escores mais elevados no PSQI entre pacientes com dor pélvica, dispareunia, disúria e disquezia. Leuenberger et al. (2022) demonstraram ainda que a dor crônica interfere em diferentes aspectos da vida diária, incluindo o sono, e que outras condições dolorosas agravam essas limitações. Assim, o comprometimento do sono pode acompanhar não apenas a presença da doença, mas também a intensidade dos sintomas dolorosos vivenciados por cada paciente. Considerando as diversas evidências apresentadas, o cuidado terapêutico das mulheres com endometriose deve abordar, simultaneamente, estratégias terapêuticas que controlem a dor e melhorem a qualidade do sono.

A compreensão atual da dor relacionada à endometriose vai além da presença de lesões pélvicas. Inflamação local, alterações no processamento da dor, sensibilização central e outras condições dolorosas podem contribuir para a intensidade dos sintomas, ajudando a explicar por que a dor nem sempre acompanha a extensão anatômica da doença (Coxon, Demetriou e Vincent, 2024). Dessa forma, a dor deve ser considerada na interpretação da associação entre endometriose e baixa qualidade do sono observada nesta revisão. Ela pode atuar como fator de confusão e também como possível mediadora entre a doença e os distúrbios do sono. Como os estudos incluídos foram predominantemente observacionais e não controlaram a intensidade, a

duração e os tipos de dor de forma uniforme, não é possível estabelecer qual componente ocorre primeiro ou exerce maior influência.

Dentro dessa complexidade, mediadores inflamatórios e alterações da resposta imune podem estar relacionados não apenas à manutenção das lesões, mas também à dor e a outras manifestações clínicas da doença (Chapron et al., 2019; Taylor et al., 2021). Estudos recentes reforçam a presença de repercussões sistêmicas e de comorbidades que vão além do sistema reprodutivo (Girling, 2024; Tulandi e Vercellini, 2024).

Além da dor, a depressão representa outra comorbidade relevante, por estar associada à endometriose e aos distúrbios do sono (Chapron et al., 2019; Pickup et al., 2024). Laganà et al. (2017) sugerem que a dor pélvica contribui para o sofrimento psicológico, reforçando a interdependência entre sintomas físicos e saúde mental. Outros estudos também sustentam a integração de intervenções psicológicas ao manejo clínico dos sintomas físicos em mulheres com endometriose (van Barneveld et al., 2022; Chandel et al., 2023). Entretanto, ainda não está suficientemente esclarecido se a depressão antecede as alterações do sono, se surge como consequência da dor e da limitação funcional ou se atua de forma recíproca com esses fatores.

Essa relação entre saúde mental e sono também é observada em estudos que avaliaram esses desfechos de forma conjunta. Arion et al. (2020) observaram que, entre mulheres com endometriose, maior intensidade de sintomas depressivos esteve independentemente associada à pior qualidade do sono. Facchin et al. (2021) encontraram resultado semelhante, uma vez que a pior qualidade do sono esteve relacionada à pior saúde psicológica, à maior fadiga e à menor qualidade de vida. Mais recentemente, Breton et al. (2025), em uma análise com 2.394 mulheres, identificaram que a pior qualidade do sono, a maior intensidade da dor pélvica ou abdominal e a redução da qualidade de vida estavam associadas à maior gravidade dos sintomas de ansiedade e depressão.

Esses achados sugerem que depressão, dor e alterações do sono podem se sobrepor e contribuir para um maior comprometimento funcional em mulheres com endometriose. Pickup et al. (2024) observaram que sintomas depressivos estavam associados à fadiga, enquanto fatores psicológicos, como o medo de progressão da doença, também se relacionavam à fadiga e à insônia. Assim, a presença de sintomas depressivos pode dificultar a interpretação isolada dos distúrbios do sono, já que ambos podem compartilhar fatores associados, como dor persistente, limitação das atividades diárias e redução da qualidade de vida. Apesar dessas associações, a predominância de estudos transversais ainda impede estabelecer se a piora do

sono favorece o aparecimento ou a manutenção da depressão, se ocorre o processo inverso ou se ambos evoluem de forma conjunta.

Em conjunto, os dados disponíveis não permitem atribuir a pior qualidade do sono observada em mulheres com endometriose a um único mecanismo. A maior parte dos estudos avaliou o sono por meio de questionários e não mensurou simultaneamente citocinas, marcadores inflamatórios ou parâmetros circadianos. Além disso, fatores como dor, depressão, ansiedade, tratamento hormonal, atividade física, obesidade e uso de medicamentos podem influenciar tanto a qualidade do sono quanto a resposta inflamatória. Assim, a associação observada provavelmente resulta da sobreposição de diferentes mecanismos.

Diante da elevada frequência de alterações do sono identificada nesta revisão, a investigação da qualidade do sono pode complementar a avaliação de mulheres com endometriose na prática clínica, especialmente entre aquelas que apresentam dor persistente, fadiga ou sintomas psicológicos. Isso não significa, entretanto, que o tratamento do sono seja capaz de modificar a atividade da endometriose, uma vez que ainda não há evidências suficientes para essa conclusão. O reconhecimento do sono como parte do conjunto de manifestações associadas à doença pode contribuir para uma abordagem mais abrangente.

Estudos futuros podem contribuir para esclarecer essa relação por meio de avaliações longitudinais que acompanhem simultaneamente a qualidade e a duração do sono, a intensidade da dor, os tratamentos utilizados e os marcadores inflamatórios. A utilização conjunta de escalas padronizadas de sono e métodos objetivos, como actigrafia ou polissonografia, também poderá ajudar a identificar quais dimensões do sono estão mais comprometidas. Além disso, a comparação desses parâmetros entre diferentes fenótipos e estágios da endometriose poderá ajudar a identificar subgrupos de mulheres nos quais a relação entre inflamação e distúrbios do sono seja mais evidente.

Os tratamentos utilizados para a endometriose podem influenciar diferentes sintomas apresentados pelas mulheres com a doença, principalmente por meio do controle da dor. Embora a melhora do sono nem sempre seja o desfecho principal dos estudos terapêuticos, alguns trabalhos relatam mudanças após o tratamento. Goksu et al. (2021), ao avaliarem mulheres com endometriose em estágio IV antes e após a cirurgia, observaram melhora significativa da qualidade do sono e redução dos sintomas depressivos no período pós-operatório. Halici et al. (2023) também identificaram, três meses após o tratamento cirúrgico, redução da dor e melhora da qualidade do sono e da qualidade de vida, independentemente do

estágio da doença. Esses resultados sugerem que o controle da dor pode repercutir positivamente no sono e no bem-estar, mas não permitem determinar se a melhora do sono decorre diretamente da intervenção ou, de forma indireta, da redução dos sintomas dolorosos.

Em relação ao tratamento hormonal, as evidências são mais consistentes quanto à redução da dor do que quanto aos efeitos diretos sobre o sono. As terapias hormonais recomendadas para o manejo da endometriose têm como objetivo reduzir a atividade hormonal e controlar sintomas como dismenorreia e dor pélvica (Becker et al., 2022). Nos estudos SPIRIT 1 e 2, a terapia combinada com relugolix reduziu significativamente a dismenorreia e a dor pélvica não menstrual (Giudice et al., 2022). De forma semelhante, Miller et al. (2024) observaram que elagolix associado à terapia de add-back promoveu melhora da dismenorreia, da dor pélvica não menstrual e da fadiga. Entretanto, esses estudos não tiveram a qualidade do sono como desfecho principal, o que impede concluir que a melhora da dor ou da fadiga resulte necessariamente em melhora do sono. Além disso, terapias que promovem supressão hormonal podem produzir sintomas hipoestrogênicos, como ondas de calor, capazes de interferir no bem-estar e, potencialmente, no sono; por esse motivo, a escolha do tratamento deve considerar não apenas o controle da dor, mas também os efeitos adversos e as demais manifestações clínicas de cada paciente.

Diante desse conjunto de achados, o reconhecimento da endometriose como uma condição inflamatória crônica com repercussões sistêmicas favorece uma abordagem clínica abrangente e multidisciplinar, voltada não apenas ao controle das lesões e da dor, mas também à saúde mental, ao sono, à fadiga e à qualidade de vida (Giudice, 2010). Embora as lesões estejam predominantemente localizadas na pelve, manifestações sistêmicas e comorbidades podem estar presentes em diferentes fases da doença. A baixa qualidade do sono deve, portanto, ser considerada na avaliação clínica das pacientes, especialmente diante de dor persistente, fadiga, ansiedade ou depressão (Chapron et al., 2019; Pickup et al., 2024).

A revisão sistemática de Sumbodo et al. (2024) também investigou a relação entre distúrbios do sono e endometriose, porém apresentou diferenças metodológicas em relação ao presente estudo. Aquela revisão restringiu a inclusão a artigos publicados em inglês, não apresentou registro prévio do protocolo e não realizou síntese quantitativa, avaliação formal da heterogeneidade ou classificação da certeza da evidência. Essas diferenças limitam a comparabilidade entre as revisões e destacam a contribuição da presente meta-análise para as associações investigadas.

Entre os pontos fortes desta revisão estão o registro prévio do protocolo no PROSPERO, a busca abrangente em múltiplas bases de dados, sem restrição de idioma, a apresentação do estudo de acordo com as recomendações do PRISMA e a utilização de ferramentas estruturadas para avaliação do risco de viés e da certeza da evidência, como o ROBINS-E e o GRADE. A inclusão de diferentes desfechos clínicos, como qualidade do sono, insônia, sonolência diurna, fadiga, ansiedade e qualidade de vida, também permitiu uma análise mais ampla das repercussões associadas à endometriose.

Algumas limitações, entretanto, devem ser consideradas. Todos os estudos incluídos apresentaram delineamento observacional, o que impede estabelecer relações causais. A avaliação pelo ROBINS-E identificou estudos com algumas preocupações e alto risco de viés, especialmente no domínio dos fatores de confusão. Além disso, dor, depressão, ansiedade, obesidade, uso de medicamentos, tratamentos hormonais e estágio da doença não foram controlados de forma uniforme entre os estudos.

Também houve heterogeneidade nas comparações, nos pontos de corte e nas definições dos desfechos relacionados ao sono, particularmente na análise da insônia. Algumas meta-análises incluíram poucos estudos ou amostras relativamente pequenas, o que aumentou a imprecisão das estimativas. O reduzido número de estudos por desfecho também impediu uma avaliação confiável do viés de publicação.

Por fim, embora alguns resultados sugiram maior comprometimento do sono em mulheres com estágios avançados da endometriose, não foi possível realizar análises estratificadas por estágio, fenótipo das lesões ou intensidade da dor. Essas análises poderiam fornecer informações clínicas mais detalhadas e ajudar a identificar subgrupos de mulheres com maior risco de alterações do sono.

Os estudos futuros deveriam utilizar instrumentos validados e pontos de corte padronizados, controlar fatores de confusão relevantes, registrar os tratamentos em uso e apresentar resultados estratificados por estágio, fenótipo, intensidade da dor e presença de transtornos mentais. Estudos longitudinais também são necessários para esclarecer a temporalidade e a direção das associações.

## 7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com meta-análise indica que mulheres com endometriose apresentam pior qualidade do sono do que mulheres sem a doença. Quanto ao desfecho principal, a certeza da evidência foi moderada. Alterações como insônia, sonolência diurna, fadiga, ansiedade e pior qualidade de vida também foram observadas, embora a certeza e a consistência das evidências tenham variado entre os desfechos. Considerando o delineamento observacional dos estudos e a presença de potenciais fatores de confusão, os resultados devem ser interpretados como associações, sem inferência causal.

## REFERÊNCIAS

- ABRAO, M. S.; ANDRES, M. P.; MILLER, C. E.; GINGOLD, J. A.; RIUS, M.; NETO, J. S.; CARMONA, F. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol*, v. 28, n. 11, p. 1941-1950.e1, 2021. DOI: 10.1016/j.jmig.2021.09.709.
- ADAMSON, G. D.; PASTA, D. J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*, v. 94, n. 5, p. 1609-15, 2010. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035.
- AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*, v. 90, n. 8, p. 837-840, 2005. DOI: 10.1136/adc.2005.071761.
- ÁLVAREZ-SALVAGO, F.; LARA-RAMOS, A.; CANTARERO-VILLANUEVA, I.; MAZHEIKA, M.; MUNDO-LÓPEZ, A.; GALIANO-CASTILLO, N.; FERNÁNDEZ-LAO, C.; ARROYO-MORALES, M.; OCÓN-HERNÁNDEZ, O.; ARTACHO-CORDÓN, F. Chronic Fatigue, Physical Impairments and Quality of Life in Women with Endometriosis: A Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*, v. 17, n. 10, p. 3610, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17103610.
- AMARA, J. et al. Circadian rhythm perturbation aggravates gut microbiota dysbiosis in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Nutrients*, v. 16, n. 2, p. 247, 2024. DOI: 10.3390/nu16020247.
- AMERICAN FERTILITY SOCIETY. Classification of endometriosis. *Fertil Steril*, v. 32, p. 633-634, 1979.
- ANDRES, M. P.; ARCOVERDE, F. V. L.; SOUZA, C. C. C.; FERNANDES, L. F. C.; ABRÃO, M. S.; KHO, R. M. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*, v. 27, n. 2, p. 373-389, 2020. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.004.
- ARION, K.; ORR, N. L.; NOGA, H.; ALLAIRE, C.; WILLIAMS, C.; BEDAIWY, M. A.; YONG, P. J. A Quantitative Analysis of Sleep Quality in Women with Endometriosis. *J Womens Health (Larchmt)*, v. 29, n. 9, p. 1209-1215, 2020. DOI: 10.1089/jwh.2019.8008.
- BAJAJ, P.; BAJAJ, P.; MADSEN, H.; ARENDT-NIELSEN, L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain*, v. 4, n. 7, p. 372-80, 2003. DOI: 10.1016/s1526-5900(03)00720-x.

- BALDI, E.; MENEIO, D.; CEROLINI, S.; GELFO, F.; BAGLIONI, C. Sleep Health and Psychological Wellbeing in Adult Women: A Specific Focus on Endometriosis-A Survey Study. *J Clin Med*, v. 14, n. 6, p. 2103, 2025. DOI: 10.3390/jcm14062103.
- BARANWAL, N.; YU, P. K.; SIEGEL, N. S. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*, v. 77, p. 59-69, 2023. DOI: 10.1016/j.pcad.2023.02.005.
- BECKER, C. M. et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*, v. 2022, n. 2, hoac009, 2022. DOI: 10.1093/hropen/hoac009.
- BRETON, Z.; GOUESBET, S.; AMAZOUZ, H.; SCHOEFS, H.; TRAN, V. T.; FALISSARD, B.; CORRUBLE, E.; KVASKOFF, M. Factors associated with anxiety and depression symptoms among women with endometriosis: A cross-sectional study within the ComPaRe-Endometriosis cohort. *J Psychosom Res*, v. 196, p. 112329, 2025. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2025.112329.
- BRETON, Z.; GOUESBET, S.; INDERSIE, E.; et al. Endometriosis Diagnostic Delay and Its Correlates: Results from the ComPaRe-Endometriosis Cohort. *J Womens Health (Larchmt)*, v. 35, n. 2, p. 172-188, 2026. DOI: 10.1177/15409996251380129.
- BROI, M. G. D.; FERRIANI, R. A.; NAVARRO, P. A. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*, v. 23, n. 3, p. 273-280, 2019. DOI: 10.5935/1518-0557.20190029.
- CHAGGAR, P.; TELLUM, T.; THANATSIS, N.; DE BRAUD, L. V.; SETTY, T.; JURKOVIC, D. Prevalence of deep and ovarian endometriosis in women attending a general gynecology clinic: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, v. 61, n. 5, p. 632-641, 2023. DOI: 10.1002/uog.26175.
- CHAICHIAN, S.; MEHDIZADEHKASHI, A.; HAGHGOO, A.; AJDARY, M.; DERAKHSHAN, R.; ROKHGIREH, S.; SARHADI, S.; NIKFAR, B. Sleep disorders in patients with endometriosis; a cross-sectional study. *BMC Womens Health*, v. 24, n. 1, p. 340, 2024. DOI: 10.1186/s12905-024-03185-x.
- CHANDEL, P. K.; MAURYA, P. K.; HUSSAIN, S.; VASHISTHA, D.; SHARMA, S. Endometriosis and Depression: A Double Agony for Women. *Ann Neurosci*, v. 30, n. 3, p. 205-209, 2023. DOI: 10.1177/09727531231152022.
- CHANG, J. R.; FU, S. N.; LI, X.; LI, S. X.; WANG, X.; ZHOU, Z.; PINTO, S. M.; SAMARTZIS, D.; KARPPINEN, J.; WONG, A. Y. The differential effects of sleep deprivation

on pain perception in individuals with or without chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, v. 66, p. 101695, 2022. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101695.

CHAPRON, C.; LAFAY-PILLET, M. C.; SANTULLI, P.; BOURDON, M.; MAIGNIEN, C.; GAUDET-CHARDONNET, A.; MAITROT-MANTELET, L.; BORGHESE, B.; MARCELLIN, L. A new validated screening method for endometriosis diagnosis based on patient questionnaires. *EClinicalMedicine*, v. 44, p. 101263, 2022. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101263.

CHAPRON, C.; MARCELLIN, L.; BORGHESE, B.; SANTULLI, P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*, v. 15, n. 11, p. 666-682, 2019. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z.

CHMAJ-WIERZCHOWSKA, K.; RZYMSKI, P.; WOJCIECHOWSKA, M.; PARDA, I.; WILCZAK, M. Health-related quality of life (Nottingham Health Profile) in patients with endometriomas: correlation with clinical variables and self-reported limitations. *Arch Med Sci*, v. 16, n. 3, p. 584-591, 2019. DOI: 10.5114/aoms.2019.82744.

CHOI, E. J.; CHO, S. B.; LEE, S. R.; LIM, Y. M.; JEONG, K.; MOON, H. S.; CHUNG, H. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*, v. 60, n. 6, p. 579-586, 2017. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.6.579.

COHEN BEN-MEIR, L.; SORIANO, D.; ZAJICEK, M.; YULZARI, V.; BOUAZIZ, J.; BEER-GABEL, M.; EISENBERG, V. H. The Association Between Gastrointestinal Symptoms and Transvaginal Ultrasound Findings in Women Referred for Endometriosis Evaluation: A Prospective Pilot Study. *Ultraschall Med*, v. 43, n. 5, p. e81-e89, 2022. DOI: 10.1055/a-1300-1887.

COHEN, S. P.; VASE, L.; HOOTEN, W. M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*, v. 397, n. 10289, p. 2082-2097, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.

COXON, L.; DEMETRIOU, L.; VINCENT, K. Current developments in endometriosis-associated pain. *Cell Rep Med*, v. 5, n. 10, p. 101769, 2024. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101769.

CSÁKVÁRI, T.; PÓNUSZ-KOVÁCS, D.; KAJOS, L. F.; ELMER, D.; PÓNUSZ, R.; KOVÁCS, B.; VÁRNAGY, Á.; KOVÁCS, K.; BÓDIS, J.; BONCZ, I. Prevalence and Annual Health Insurance Cost of Endometriosis in Hungary-A Nationwide Study Based on Routinely

Collected, Real-World Health Insurance Claims Data. *Healthcare (Basel)*, v. 11, n. 10, p. 1448, 2023. DOI: 10.3390/healthcare11101448.

DAVIE, S.; HAMILTON, Y.; WEBB, L.; AMOAKO, A. Sleep quality and endometriosis: A group comparison study. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, p. 1-7, 2020. DOI: 10.1177/2284026520909979.

DE SOUZA, R. J.; VILELLA, N. R.; OLIVEIRA, M. A. P. The relationship between pain intensity and insomnia in women with deep endometriosis, a cross-sectional study. *Sleep Breath*, v. 27, n. 2, p. 441-447, 2023. DOI: 10.1007/s11325-022-02622-1.

DEEKS, J.; HIGGINS, J.; ALTMAN, D. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.3, 2022.

D'HOOGE, T. M.; DEBROCK, S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update*, v. 8, n. 1, p. 84-8, 2002. DOI: 10.1093/humupd/8.1.84.

DJOKOVIC, D.; CALHAZ-JORGE, C. Somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis. *Front Surg*, v. 1, p. 51, 2015. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00051.

ENDOMETRIOSIS CLASSIFICATION COMMITTEE; AD HOC COMMITTEE OF THE AAGL. *AAGL endometriosis tabulation system*. California (CA): Cypress, 2007.

ESKENAZI, B.; WARNER, M. L. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, v. 24, n. 2, p. 235-58, 1997. DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8.

FACCHIN, F.; BUGGIO, L.; RONCELLA, E.; SOMIGLIANA, E.; OTTOLINI, F.; DRIDI, D.; ROBERTO, A.; VERCELLINI, P. Sleep disturbances, fatigue and psychological health in women with endometriosis: a matched pair case-control study. *Reprod Biomed Online*, v. 43, n. 6, p. 1027-1034, 2021. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.08.011.

FACCHIN, F.; BUGGIO, L.; VERCELLINI, P.; FRASSINETI, A.; BELTRAMI, S.; SAITA, E. Quality of intimate relationships, dyadic coping, and psychological health in women with endometriosis: Results from an online survey. *J Psychosom Res*, v. 146, p. 110502, 2021. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110502.

FERRERO, S.; BARRA, F.; LEONE ROBERTI MAGGIORE, U. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs*, v. 78, n. 10, p. 995-1012, 2018. DOI: 10.1007/s40265-018-0928-0.

FINAN, P. H.; GOODIN, B. R.; SMITH, M. T. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*, v. 14, n. 12, p. 1539-52, 2013. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.08.007.

FRANÇA, P. R. C.; LONTRA, A. C. P.; FERNANDES, P. D. Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. *Molecules*, v. 27, n. 13, p. 4034, 2022. DOI: 10.3390/molecules27134034.

GARBARINO, S. et al. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Communications Biology*, v. 4, n. 1, p. 1304, 2021. DOI: 10.1038/s42003-021-02825-4.

GETE, D. G.; DOUST, J.; MORTLOCK, S.; MONTGOMERY, G.; MISHRA, G. D. Associations between endometriosis and common symptoms: findings from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Obstet Gynecol*, v. 229, n. 5, p. 536.e1-536.e20, 2023. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.07.033.

GIUDICE, L. C. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*, v. 362, n. 25, p. 2389-98, 2010. DOI: 10.1056/NEJMcp1000274.

GIUDICE, L. C.; AS-SANIE, S.; ARJONA FERREIRA, J. C.; BECKER, C. M.; ABRAO, M. S.; LESSEY, B. A.; BROWN, E.; DYNOWSKI, K.; WILK, K.; LI, Y.; MATHUR, V.; WARSI, Q. A.; WAGMAN, R. B.; JOHNSON, N. P. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*, v. 399, n. 10343, p. 2267-2279, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5.

GIUDICE, L. C.; KAO, L. C. Endometriosis. *Lancet*, v. 364, n. 9447, p. 1789-99, 2004. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5.

GOKSU, M.; KADIROGULLARI, P.; SECKIN, K. D. Evaluation of depression and sleep disorders in the preoperative and postoperative period in stage 4 endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v. 264, p. 254-258, 2021. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.07.037.

GRANDNER, M. A.; FERNANDEZ, F. X. The translational neuroscience of sleep: A contextual framework. *Science*, v. 374, n. 6567, p. 568-573, 2021. DOI: 10.1126/science.abj8188.

GUTKE, A.; SUNDFELDT, K.; DE BAETS, L. Lifestyle and Chronic Pain in the Pelvis: State of the Art and Future Directions. *J Clin Med*, v. 10, n. 22, p. 5397, 2021. DOI: 10.3390/jcm10225397.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; ALONSO-COELLO, P.; SCHÜNEMANN, H. J. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, v. 336, n. 7650, p. 924-926, 2008.

- HAACK, M.; SIMPSON, N.; SETHNA, N.; KAUR, S.; MULLINGTON, J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*, v. 45, n. 1, p. 205-216, 2020. DOI: 10.1038/s41386-019-0439-z.
- HALICI, B. N. A.; AKTOZ, F.; KABAKCI, M.; KIRAN, G.; OZCAN, P. Analysis of preoperative and postoperative quality of life, sexual function, and sleep in patients with endometriosis: a prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet*, v. 307, n. 1, p. 113-120, 2023. DOI: 10.1007/s00404-022-06562-9.
- HIGGINS, J. P. T.; MORGAN, R. L.; ROONEY, A. A.; TAYLOR, K. W.; THAYER, K. A.; SILVA, R. A. et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environment International*, p. 108602, 2024.
- HUNSCHE, E.; GAUTHIER, M.; WITHERSPOON, B.; RAKOV, V.; AGARWAL, S. K. Endometriosis Symptoms and Their Impacts on the Daily Lives of US Women: Results from an Interview Study. *Int J Womens Health*, v. 15, p. 893-904, 2023. DOI: 10.2147/IJWH.S409733.
- IANNUZZO, F.; GARZON, S.; LAZZARI, C.; PORCARI, I. et al. Sleep disorders and hyperarousal among patients with endometriosis: A case-control survey study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v. 300, p. 287-295, 2024. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.07.031.
- IRWIN, M. R.; OLMSTEAD, R.; BJURSTROM, M. F.; FINAN, P. H.; SMITH, M. T. Sleep disruption and activation of cellular inflammation mediate heightened pain sensitivity: a randomized clinical trial. *Pain*, v. 164, n. 5, p. 1128-1137, 2023. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002811.
- ISHIKURA, I. A.; HACHUL, H.; PIRES, G. N.; TUFIK, S.; ANDERSEN, M. L. The relationship between insomnia and endometriosis. *J Clin Sleep Med*, v. 16, n. 8, p. 1387-1388, 2020. DOI: 10.5664/jcsm.8464.
- JERMAN, L. F.; HEY-CUNNINGHAM, A. J. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod*, v. 92, n. 3, p. 64, 2015. DOI: 10.1095/biolreprod.114.124313.
- KOHRING, C.; AKMATOV, M. K.; HOLSTIEGE, J.; BRANDES, I.; MECHSNER, S. The Incidence of Endometriosis, 2014-2022: An Analysis of Nationwide Claims Data From Physicians in Private Practice. *Dtsch Arztebl Int*, v. 121, p. 619-626, 2024.
- KONINCKX, P. R.; USSIA, A.; ADAMYAN, L.; TAHLAK, M.; KECKSTEIN, J.; WATTIEZ, A.; MARTIN, D. C. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the

pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, v. 71, p. 14-26, 2021. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005.

KONRAD, L.; DIETZE, R.; KUDIPUDI, P. K.; HORNÉ, F.; MEINHOLD-HEERLEIN, I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction*, v. 158, n. 2, p. R41-R47, 2019. DOI: 10.1530/REP-19-0106.

LAGANÀ, A. S.; LA ROSA, V. L.; RAPISARDA, A. M. C.; VALENTI, G.; SAPIA, F.; CHIOFALO, B.; ROSSETTI, D.; BAN FRANGEŽ, H.; VRTAČNIK BOKAL, E.; VITALE, S. G. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int J Womens Health*, v. 9, p. 323-330, 2017. DOI: 10.2147/IJWH.S119729.

LAMCEVA, J.; ULJANOVŠ, R.; STRUMFA, I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci*, v. 24, n. 5, p. 4254, 2023. DOI: 10.3390/ijms24054254.

LAMVU, G.; SOLIMAN, A. M.; JOHNS, B.; VORA, J. B.; ESTES, S. J. Impact of pain and nonpain co-morbidities on opioid use in women with endometriosis. *J Comp Eff Res*, v. 10, n. 1, p. 17-27, 2021. DOI: 10.2217/ce-2020-0181.

LAW, Y. Y.; PATEL, R.; YORKE, R.; BAILEY, H. R.; VAN EPS, J. L. A case of infiltrative cecal endometriosis with appendiceal obliteration and lymph node involvement. *J Surg Case Rep*, v. 2020, n. 10, p. rjaa396, 2020. DOI: 10.1093/jscr/rjaa396.

LEE, S. Y.; KOO, Y. J.; LEE, D. H. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*, v. 38, n. 1, p. 10-18, 2021. DOI: 10.12701/yujm.2020.00444.

LEONE ROBERTI MAGGIORE, U.; BIZZARRI, N.; SCALA, C.; TAFI, E.; SIESTO, G.; ALESSANDRI, F.; FERRERO, S. 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 Gynecol Reprod Biol*, v. 209, p. 39-43, 2017. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.026.

LEUENBERGER, J.; KOHL SCHWARTZ, A. S.; GERAEDTS, K.; HAEBERLIN, F.; EBERHARD, M.; VON ORELLIE, S.; IMESCH, P.; LEENERS, B. Living with endometriosis: Comorbid pain disorders, characteristics of pain and relevance for daily life. *Eur J Pain*, v. 26, n. 5, p. 1021-1038, 2022. DOI: 10.1002/ejp.1926.

LI, J.; LIU, Y.; DU, K.; XIAO, L.; HE, X.; DAI, F.; TANG, J. Endometriosis in para-aortic lymph node resembling a malignancy: a case report and literature review. *BMC Womens Health*, v. 22, n. 1, p. 101, 2022. DOI: 10.1186/s12905-022-01659-4.

- MEULEMAN, C.; VANDENABEELE, B.; FIEUWS, S.; SPIESSENS, C.; TIMMERMAN, D.; D'HOOOGHE, T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*, v. 92, n. 1, p. 68-74, 2009. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056.
- MILLER, C. E.; KIM, J. H.; KROLL, R.; SIMON, J. A.; SOLIMAN, A. M.; THOMAS, J. W.; XU, Y.; NG, J.; SNABES, M. C. Efficacy, tolerability, and bone density outcomes of elagolix with add-back therapy for endometriosis-associated pain: twelve months of an ongoing randomized phase 3 trial. *Am J Obstet Gynecol*, v. 231, n. 6, p. 630.e1-630.e13, 2024. DOI: 10.1016/j.ajog.2024.06.040.
- MILLISCHER, A. E.; SANTULLI, P.; DA COSTA, S.; BORDONNE, C.; CAZAUBON, E.; MARCELLIN, L.; CHAPRON, C. Adolescent endometriosis: prevalence increases with age on magnetic resonance imaging scan. *Fertil Steril*, v. 119, n. 4, p. 626-633, 2023. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.12.039.
- MISSMER, S. A.; TU, F. F.; AGARWAL, S. K.; CHAPRON, C.; SOLIMAN, A. M.; CHIUVE, S.; EICHNER, S.; FLORES-CALDERA, I.; HORNE, A. W.; KIMBALL, A. B.; LAUFER, M. R.; LEYLAND, N.; SINGH, S. S.; TAYLOR, H. S.; AS-SANIE, S. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. *Int J Gen Med*, v. 14, p. 9-25, 2021. DOI: 10.2147/IJGM.S261139.
- MORADI, Y.; SHAMS-BEYRANVAND, M.; KHATERI, S.; GHARAHJEH, S.; TEHRANI, S.; VARSE, F.; TIYURI, A.; NAJMI, Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res*, v. 154, n. 3, p. 446-454, 2021. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_817\_18.
- MUNDO-LÓPEZ, A.; OCÓN-HERNÁNDEZ, O.; SAN-SEBASTIÁN, A. P.; GALIANO-CASTILLO, N.; RODRÍGUEZ-PÉREZ, O.; ARROYO-LUQUE, M. S.; ARROYO-MORALES, M.; CANTARERO-VILLANUEVA, I.; FERNÁNDEZ-LAO, C.; ARTACHO-CORDÓN, F. Contribution of Chronic Fatigue to Psychosocial Status and Quality of Life in Spanish Women Diagnosed with Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health*, v. 17, n. 11, p. 3831, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17113831.
- NELSON, K. L.; DAVIS, J. E.; CORBETT, C. F. Sleep quality: An evolutionary concept analysis. *Nurs Forum*, v. 57, n. 1, p. 144-151, 2022. DOI: 10.1111/nuf.12659.

- NISOLLE, M.; DONNEZ, J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*, v. 68, n. 4, p. 585-96, 1997. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)00191-x.
- NNOAHAM, K. E.; HUMMELSHOJ, L.; WEBSTER, P.; D'HOOOGHE, T.; DE CICCONE, F.; DE CICCONE, C.; JENKINSON, C.; KENNEDY, S. H.; Zondervan KT; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*, v. 96, n. 2, p. 366-373.e8, 2011. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.
- NUNES, F. R.; FERREIRA, J. M.; BAHAMONDES, L. Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. *Eur J Pain*, v. 19, n. 1, p. 15-20, 2015. DOI: 10.1002/ejp.514.
- ORTIZ, R.; GEMMILL, J. A. L.; SINAI, N.; STEGMANN, B.; KHACHIKYAN, I.; CHROUSOS, G.; SEGARS, J.; STRATTON, P. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Responses in Women with Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain. *Reprod Sci*, v. 27, n. 10, p. 1839-1847, 2020. DOI: 10.1007/s43032-020-00201-x.
- PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; MOHER, D. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 134, p. 103-112, 2021.
- PICKUP, B.; COUTTS-BAIN, D.; TODD, J. Fear of progression, depression, and sleep difficulties in people experiencing endometriosis-pain: A cross-sectional study. *J Psychosom Res*, v. 178, p. 111595, 2024. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2024.111595.
- RAJA, M. H. R.; FAROOQUI, N.; ZUBERI, N.; ASHRAF, M.; AZHAR, A.; BAIG, R.; BADAR, B.; REHMAN, R. Endometriosis, infertility and MicroRNA's: A review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, v. 50, n. 9, p. 102157, 2021. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102157.
- RAMIN-WRIGHT, A.; SCHWARTZ, A. S. K.; GERAEDTS, K.; RAUCHFUSS, M.; WÖLFLER, M. M.; HAEBERLIN, F.; VON ORELLI, S.; EBERHARD, M.; IMTHURN, B.; IMESCH, P.; FINK, D.; LEENERS, B. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum Reprod*, v. 33, n. 8, p. 1459-1465, 2018. DOI: 10.1093/humrep/dey115.
- ROUHI, S.; TOPCU, J.; EGOROVA-BRUMLEY, N.; JORDAN, A. S. The impact of sleep disturbance on pain perception: A systematic review examining the moderating effect of sex and age. *Sleep Med Rev*, v. 71, p. 101835, 2023. DOI: 10.1016/j.smrv.2023.101835.

- RUNGE, N.; AHMED, I.; SAUERESSIG, T.; PEREA, J.; LABIE, C.; MAIRESSE, O.; NIJS, J.; MALFLIET, A.; VERSCHUEREN, S.; VAN ASSCHE, D.; DE VLAM, K.; VAN WAEYENBERG, T.; VAN HAUTE, J.; DE BAETS, L. The bidirectional relationship between sleep problems and chronic musculoskeletal pain: a systematic review with meta-analysis. *Pain*, v. 165, n. 11, p. 2455-2467, 2024. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003279.
- SAMPSON, J. A. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, v. 40, p. 549-557, 1940.
- SHIM, J. Y.; LAUFER, M. R. Adolescent Endometriosis: An Update. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, v. 33, n. 2, p. 112-119, 2020. DOI: 10.1016/j.jpog.2019.11.011.
- SIGNORILE, P. G.; VICECONTE, R.; BALDI, A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. *Front Med (Lausanne)*, v. 9, p. 879015, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.879015.
- SOUZA, R. J.; VILLELA, N. R.; BROLLO, L. C. S.; OLIVEIRA, M. A. P. Impact of chronic pelvic pain and painful bladder syndrome on the Pittsburgh Sleep Quality Index on women with deep endometriosis: a cross-sectional study. *Int Urogynecol J*, v. 34, n. 10, p. 2487-2493, 2023. DOI: 10.1007/s00192-023-05560-y.
- SUMBODO, C. D.; TYSON, K.; MOONEY, S.; LAMONT, J.; MCMAHON, M.; HOLDSWORTH-CARSON, S. J. The relationship between sleep disturbances and endometriosis: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v. 293, p. 1-8, 2024. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.12.010.
- SZYLIT, N. A.; RAIZA, L. C. P.; LEAL, A. A. S.; PODGAEC, S. Epidemiology with real-world data: deep endometriosis in women of reproductive age. *einstein (São Paulo)*, v. 23, p. eAO1259, 2025. DOI: 10.31744/einstein\_journal/2025A01259.
- TAKEHARA, M.; UEDA, M.; YAMASHITA, Y.; TERA, Y.; HUNG, Y. C.; UEKI, M. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis. *Hum Pathol*, v. 35, n. 11, p. 1369-75, 2004. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.07.020.
- TAYLOR, H. S.; KOTLYAR, A. M.; FLORES, V. A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*, v. 397, n. 10276, p. 839-852, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5.
- TUTTLES, F.; KECKSTEIN, J.; ULRICH, U.; POSSOVER, M.; SCHWEPPE, K. W.; WUSTLICH, M.; BUCHWEITZ, O.; GREB, R.; KANDOLF, O.; MANGOLD, R.; MASETTI, W.; NEIS, K.; RAUTER, G.; REEKA, N.; RICHTER, O.; SCHINDLER, A. E.; SILLEM, M.;

- TERRUHN, V.; TINNEBERG, H. R. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol*, v. 127, n. 5, p. 275-81, 2005. DOI: 10.1055/s-2005-836904.
- VAN BARNEVELD, E.; MANDERS, J.; VAN OSCH, F. H. M.; VAN POLL, M.; VISSER, L.; VAN HANEGEM, N.; LIM, A. C.; BONGERS, M. Y.; LEUE, C. Depression, Anxiety, and Correlating Factors in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*, v. 31, n. 2, p. 219-230, 2022. DOI: 10.1089/jwh.2021.0021.
- VERCELLINI, P.; FEDELE, L.; AIMI, G.; PIETROPAOLO, G.; CONSONNI, D.; CROSIGNANI, P. G. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reproduction*, v. 22, n. 1, p. 266-271, 2007. DOI: 10.1093/humrep/del339.
- VERCELLINI, P.; TRESPIDI, L.; DE GIORGI, O.; CORTESI, I.; PARAZZINI, F.; CROSIGNANI, P. G. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertility and Sterility*, v. 65, n. 2, p. 299-304, 1996. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)58089-3.
- VERCELLINI, P.; VIGANÒ, P.; SOMIGLIANA, E.; FEDELE, L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, v. 10, n. 5, p. 261-75, 2014. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255.
- WANG, Y.; NICHOLAS, K.; SHIH, I. M. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol*, v. 15, p. 71-95, 2020. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654.
- WITHROW, D.; BOWERS, S. J.; DEPNER, C. M.; GONZÁLEZ, A.; REYNOLDS, A. C.; WRIGHT, K. P. Sleep and circadian disruption and the gut microbiome: possible links to dysregulated metabolism. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, v. 17, p. 26-37, 2021. DOI: 10.1016/j.coemr.2020.11.009.
- XU, S.; ZHANG, Y.; YE, P.; HUANG, Q.; WANG, Y.; et al. Global, regional, and national burden of endometriosis among women of childbearing age from 1990 to 2021: a cross-sectional analysis from the 2021 global burden of disease study. *Int J Surg*, v. 111, n. 9, p. 5927-5940, 2025. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002647.
- YANG, D. F.; HUANG, W. C.; WU, C. W.; HUANG, C. Y.; YANG, Y. C. S. H.; TUNG, Y. T. Acute sleep deprivation exacerbates systemic inflammation and psychiatry disorders through gut microbiota dysbiosis and disruption of circadian rhythms. *Microbiological Research*, v. 268, p. 127292, 2023. DOI: 10.1016/j.micres.2022.127292.

YOSHIDA, Y. et al. Alteration of circadian machinery in monocytes underlies chronic kidney disease-associated cardiac inflammation and fibrosis. *Nature Communications*, v. 12, n. 1, p. 2783, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-23050-x.

YOUSEFLU, S.; JAHANIAN SADATMAHALLEH, S.; ROSHANZADEH, G.; MOTTAGHI, A.; KAZEMNEJAD, A.; MOINI, A. Effects of endometriosis on sleep quality of women: does life style factor make a difference? *BMC Women's Health*, v. 20, n. 1, p. 168, 2020. DOI: 10.1186/s12905-020-01036-z.

YUKSEL OZGOR, B.; AZAMAT, S.; BERKAY, E. G.; TÜRELI, D.; OZDEMIR, I.; TOPALOĞLU, S.; KOCATURK, A. Epidemiology of Endometriosis Awareness in Turkey. *Cureus*, v. 15, n. 4, p. e37536, 2023. DOI: 10.7759/cureus.37536.

ZENG, C.; XU, J. N.; ZHOU, Y.; ZHOU, Y. F.; ZHU, S. N.; XUE, Q. Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index. *Gynecol Obstet Invest*, v. 77, n. 3, p. 180-5, 2014. DOI: 10.1159/000358390.

ZINNA, L. et al. Chronodisruption enhances inflammatory cytokine release from visceral adipose tissue in obesity. *Journal of Translational Medicine*, v. 23, n. 1, p. 231, 2025. DOI: 10.1186/s12967-025-06250-7.

ZONDERVAN, K. T.; BECKER, C. M.; MISSMER, S. A. Endometriosis. *N Engl J Med*, v. 382, n. 13, p. 1244-1256, 2020. DOI: 10.1056/NEJMr1810764.