

Revisão

Injúria endometrial: mecanismos, tratamentos e eficácia.

Carine de Lima e Dr. João Ricardo Auler

Uma série de eventos sucede-se durante o desenvolvimento da gravidez desde o momento em que o embrião fertilizado chega ao útero. Dentre esses eventos, um dos mais importantes é a implantação, a qual se sabe ser essencial para uma gestação bem-sucedida. A implantação é definida como um processo de diversos estágios que envolvem a aposição e adesão do embrião ao endométrio uterino em um período específico chamado “janela de implantação”, seguido pela invasão do trofoblasto em meio às células epiteliais endometriais. Tais eventos acontecem em um endométrio receptivo estimulado com esteróides ovarianos, de maneira a induzir outros processos que, em conjunto, provém o sítio anatômico para a implantação do embrião (Koot & Macklon, 2013).

Sendo um dos aspectos mais importantes para a eficiência da implantação, a receptividade endometrial está vinculada a diferentes processos. Morfologicamente, pode-se considerar a decidualização do estroma, o desenvolvimento de pinopodes e formação de microvilosidades do epitélio luminal. Já ao nível molecular, este processo envolve alterações de expressão gênica de citocinas, fatores de crescimento e transcrição e moléculas de adesão. Dessa forma, tais mudanças em conjunto permitem a adaptação do ambiente uterino de maneira a receber o embrião e permitir sua instalação e crescimento (Potdar et al., 2012).

A indução do aumento de expressão gênica das citocinas está diretamente relacionada a processos inflamatórios, fator que é cada vez mais estudado e relevado no contexto da implantação embrionária. Sabe-se que há maior reprodução e recrutamento de células do sistema imunológico, tais como leucócitos deciduais e células *natural killers* específicas do útero. Mudanças nos padrões de disposição dessas células no endométrio estão relacionadas a casos de falhas recorrentes de implantação (FRI).

Algumas das principais mudanças de expressão gênica estão relacionadas a proteínas-chave para o processo da implantação. Dentre elas, sabe-se sobre a importância das lamininas, integrinas e metaloproteinases. Zhou e colaboradores apresentaram em 2008 o aumento da expressão de LN α 4 (laminina alpha 4) e de MMP1 (matriz metaloproteinase 1), enquanto

ITG α 6 (integrina alpha 6) sofreu diminuição de expressão do seu gene em células endometriais durante o processo de implantação.

As lamininas são componentes majoritários da membrana basal que regulam uma série de processos fisiológicos tais como adesão, migração, proliferação, dentre outros. Já as integrinas, estas possuem papel muito semelhante ao das lamininas, sendo evidenciada uma possível atuação das primeiras como receptoras de lamininas para a adesão célula-célula.

Porém, constataram-se diferentes sentidos de regulação dos dois tipos de proteínas durante a implantação, o que pode estar relacionado à importância dos genes envolvidos em maneiras e vias diferentes (Zhou et al., 2008; Qin et al., 2003). Já as metaloproteinases, estas estão envolvidas com ações de ruptura e lise da matriz celular em processos fisiológicos normais, tais como desenvolvimento embrionário e remodelamento tecidual, através da sua ação enzimática de quebrar as moléculas de colágeno intersticial. Interessantemente, Hurskainen propôs que a enzima codificada pelo gene MMP1 é protagonista do processo de invasão do trofoblasto, agindo de maneira singular como ativador de superfície de outras proteinases, sendo assim fundamental para a futura formação da placenta (Hurskainen et al., 1998; Zhou et al., 2008).

Porém, quando o endométrio não se encontra em seu estado “receptivo”, têm-se um dos problemas mais comuns em pacientes com FRI. Estas podem até ter boa resposta hormonal, embriões de boa qualidade, desenvolvimento endometrial satisfatório e nenhuma patologia identificada. Porém, mesmo assim, se apresentarem receptividade endometrial média ou razoável, este pode ser o fator determinante para a falha do processo de implantação. Assim, as condições de receptividade endometrial tornam-se essenciais para o desenvolvimento embrionário, logo, existe toda uma complexidade de fatores a estarem regulados da maneira devida para que tal condição seja atingida, tais como a regulação de expressão gênica, liberação de citocinas e mudanças morfológicas do tecido.

As causas mais comuns para a FRI incluem endometriose, fibróides uterinos, adenomiose, hidrossalpinge, síndrome do ovário policístico e pólipos endometrial. Além disso, nos procedimentos de reprodução humana assistida tais como inseminação intrauterina e, sobretudo, na fertilização *in vitro* (FIV), faz-se uso de medicação de maneira a atingir hiperestimulação ovariana controlada. Todavia, o tratamento pode fazer com que o endométrio sofra uma aceleração do seu processo de maturação devido ao uso dos hormônios que são utilizados para estimular o crescimento dos folículos (gonadotrofinas – FSH e LH), e que esse fator possa comprometer a sua receptividade ao embrião. Assim, a ocorrência de

quadros de FRI é comum em tais pacientes que sofrem de hiperestímulo ovariano e que apresentam diferentes estados de maturação endometrial.

Dessa forma, uma das terapias atuais mais eficientes e, no entanto, aparentemente não muito lógica, é a efetuação de uma injúria no tecido endometrial no ciclo anterior ao da hiperestimulação ovariana.

A injúria endometrial terapêutica consiste em diferentes procedimentos alternativos que resultam na formação de lesões controladas no endométrio. Tal lesão causa uma reação inflamatória a qual, interessantemente, estimula diferentes fatores que aumentam a receptividade uterina, tais como aumento do recrutamento e expressão gênica de citocinas, moléculas de adesão e fatores de crescimento, maior infiltração de leucócitos decíduais e secreção de outros fatores em geral relacionados ao processo de angiogênese, desenvolvimento da placenta e etc. Estudos mostraram que a manipulação mecânica do endométrio pode aumentar a receptividade uterina através da modulação da expressão gênica de fatores requeridos pelo processo de implantação, tais como glicodelina A, LN α 4 e ITG α 6 e MMP1. Assim, já foi demonstrada em diversos estudos a eficiência da terapia da injúria endometrial, chegando a dobrar as taxas de implantação e gravidez comparadas às de pacientes com falhas de implantação embrionária recorrentes não tratadas (Barash et al., 2003; Zhou et al., 2008; Gnainsky et al., 2010; Potdar et al., 2012; Koot & Macklon, 2013.).

A manipulação mecânica ou injúria local ao endométrio consiste em simples raspagens e/ou aspirações de pequenas regiões do endométrio uterino no ciclo anterior ao da transferência, de maneira indolor e sem necessidade de anestesia, podendo ser feito através de histeroscopia, curetagem ou biópsia endometrial. Dentre estes, método mais comum de se provocar a injúria endometrial consiste no uso de um catéter de biópsia Pippele (Pippele de Cornier, Prodimed, Neuilly-em-Thelle, França) de maneira a executar uma ligeira raspagem no endométrio em quatro direções diferentes (12hs, 3hs, 6hs e 9hs). Amostras do tecido são coletadas para biópsia e análise histológica, e a paciente procede com o tratamento normalmente. O procedimento é seguro e não requer anestesia, porém, precisa ser executado com cautela e instrução prévia. Em alguns casos, faz-se uso de tratamento com antibiótico de maneira a prevenir possíveis infecções bacterianas.

Existem diferentes hipóteses sobre a razão da eficiência do tratamento com injúria endometrial para contornar quadros de FRI. De várias maneiras, a injúria local do endométrio na fase proliferativa poderia induzir a decidualização do endométrio e aumentar a taxa de implantação. Tal lesão poderia provocar um processo de “cura da ferida”, o qual recruta a

secreção de uma série de citocinas e fatores de crescimento, incluindo fator inibitório da leucemia, interleucina-11, heparin-binding endothelial growth factor-like growth factor, os quais todos são benéficos para implantação. (Sherer & Abulafia, 2001; Akita et al., 2000).

Além disso, discute-se também a “hipótese do desenvolvimento inverso”. A hiperestimulação ovariana controlada feita durante o tratamento da FIV afeta negativamente a implantação. A estimulação ovariana feita leva a diferenças estruturais e funcionais em relação ao processo ocorrido de maneira natural, de maneira a causar um avanço histológico no desenvolvimento tecidual e na maturação dos pinopodes, além de ocorrer down-regulation de receptores de esteróides. Através da lesão causada no tratamento com a injúria endometrial, a reação inflamatória desencadeada atrasaria o processo de avanço causado pela hiperestimulação, tornando o ambiente uterino mais receptivo à implantação (Mirkin & Diaz, 2004).

Portanto, apesar de ainda existirem diversos aspectos a serem elucidados e discutidos, tem-se hoje a injúria endometrial como um dos tratamentos mais eficazes para pacientes com falha recorrente de implantação embrionária, com diversas evidências de sua eficiência, segurança e mecanismos de ação. Atualmente, discute-se até a possibilidade de executar o procedimento da injúria endometrial de maneira rotineira no tratamento em processos de reprodução humana assistida para aumentar as taxas de implantação embrionária. Dessa forma, a injúria endometrial é induzida de maneira ampla e com bons resultados, oferecendo uma boa perspectiva para o grupo médico e as pacientes.

Referências

- Akita S, Ishihara H, Mohammad Abdur R, Fujii T. Leukemia inhibitory factor gene improves skin allograft survival in the mouse model. *Transplantation*, 70:1026–31. 2000.
- Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 79, 1317–1322. 2003.
- Gnainsky Y, Granot I, Aldo P, Barash A, Or Y, Schechtman E, Mor G, Dekel N. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil. Steril.* 94, 2030–2036. 2010.
- Hurskainen T, Seiki M, Apte SS, Syrjakallio-Ylitalo M, Sorsa T, Oikarinen A, et al. Production of membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT-MMP-1) in early human placenta. A possible role in placental implantation? *J Histochem Cytochem*, 46:221–9. 1998.
- Koot YEM & Macklon NS. Embryo implantation: biology, evaluation and enhancement. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 25(4):274-9. 2013.
- Mirkin S, Nikas G, Hsiu JG, Diaz J, Oehninger S. Gene expression profiles and structural/functional features of the peri-implantation endometrium in natural and gonadotropin-stimulated cycles. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:5742–52. 2004.
- Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, 25:561-571. 2012.
- Qin L, Wang YL, Bai SX, Xiao ZJ, Herva R, Piao YS. Expression of integrins and extracellular matrix proteins at the maternal–fetal interface during tubal implantation. *Reproduction*, 126:383–91. 2003.
- Sherer DM, Abulafia O. Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. *Placenta*, 22:1–13. 2001.
- Zhou L, Li R, Wang R, Huang HX, Zhong K. Local injury to endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertil Steril.*, 89(5):1166-76. 2008.