

Endométrio na janela de implantação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

IONE MARIA RIBEIRO SOARES LOPES¹, MARIA CÂNDIDA PINHEIRO BARACAT², MANUEL DE JESUS SIMÕES³, RICARDO SANTOS SIMÕES⁴, EDMUND CHADA BARACAT⁵, JOSÉ MARIA SOARES JR⁶

¹ Dotoranda do Departamento de Ginecologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Professora Adjunta da Disciplina de Ginecologia, Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI

² Médica Residente de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

³ Professor Livre-docente do Departamento de Morfologia, UNIFESP, São Paulo, SP

⁴ Mestre em Obstetrícia e Ginecologia; Médico-assistente da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, FMUSP, São Paulo, SP

⁵ Professor Titular da Disciplina de Ginecologia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, FMUSP, São Paulo, SP

⁶ Professor Livre-docente do Departamento de Ginecologia e Vice-chefe da Disciplina de Endocrinologia Ginecológica, UNIFESP, São Paulo, SP

RESUMO

O endométrio humano é submetido a uma complexa série de mudanças proliferativas e secretórias em cada ciclo menstrual e exibe somente pequeno período de receptividade, conhecido como “janela de implantação”, necessário para a nidadação do blastocisto no útero. O processo da implantação ocorre de forma sequencial, levando ao estabelecimento da gravidez. Alterações morfofuncionais durante este período podem impedir ou dificultar a implantação. Por este motivo, o estudo do endométrio nesta fase é importante para o aprimoramento de terapias que possam interferir nos mecanismos envolvidos na interação materno-embriônica. Várias doenças ginecológicas, incluindo a síndrome dos ovários policísticos (SOP), estão associadas à diminuição da fecundidade e da receptividade uterinas. Apesar de recentes avanços nas técnicas de reprodução assistida, permitindo a seleção de embriões de alta qualidade, a taxa de implantação continua baixa e não tem aumentado suficientemente nas últimas décadas. O presente artigo tem como objetivo revisar os aspectos endometriais da “janela de implantação” em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos, focando especialmente as moléculas de adesão. Para tanto, nos valem da análise de 105 artigos publicados em revistas indexadas no PUBMED nos últimos 50 anos (até maio de 2011). Como conclusão, a receptividade endometrial parece ser o maior fator limitante no estabelecimento da gestação em grande número de doenças ginecológicas, incluindo a SOP, e o tratamento para melhorar as taxas de implantação possivelmente será nessa direção.

Unitermos: Endométrio; implantação do embrião; moléculas de adesão celular; infertilidade feminina.

SUMMARY

Endometrium in women with polycystic ovary syndrome during the window of implantation

The human endometrium undergoes to a complex series of proliferative and secretory changes in each menstrual cycle and displays only a short period of receptivity, known as the “window of implantation”, necessary for the implantation of the blastocyst in the uterus. The implantation process occurs in a sequential manner, leading to the establishment of pregnancy. Morphofunctional changes during this period may prevent or hinder the implantation. For this reason, the study of the endometrium at this stage is important for the improvement of therapies that may interfere with the mechanisms involved in maternal-embryonic interaction. Several gynecological disorders, including polycystic ovary syndrome (PCOS), are associated with decreased fertility and uterine receptivity. In spite of recent advances in assisted reproduction techniques, allowing the selection of high quality embryos, the implantation rate remains low and has not increased enough in recent decades. This article aims at reviewing the endometrial aspects of the “window of implantation” in women with polycystic ovary syndrome, focusing mainly on adhesion molecules. For that purpose, we analyzed 105 articles published in journals indexed in PubMed in the last 50 years (up to May 2011). In conclusion, the endometrial receptivity seems to be the major limiting factor for the establishment of pregnancy in a large number of gynecological diseases, including PCOS, and treatment to improve implantation rates is likely to be taken towards this direction.

Keywords: Endometrium; embryo implantation; cell adhesion molecules; infertility, female.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP

Artigo recebido: 16/08/2011
Aceito para publicação: 12/09/2011

Correspondência para:
Ione Maria Ribeiro Soares Lopes
Av. Marechal Castelo Branco, 670
Ilhotas
CEP: 64014-058
Teresina, PI, Brasil
Tel: +55 (86) 9988-9927
ione.gin@uol.com.br

Conflito de interesse: Não há.

©2011 Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi inicialmente descrita por Stein e Leventhal em 1935 e caracterizada pela associação entre ovários policísticos e amenorreia, infertilidade, hirsutismo e obesidade¹. Estima-se que afeta em torno de 5 a 7% da população feminina em idade reprodutiva, representando a causa mais frequente de infertilidade anovulatória^{2,3}.

A diversidade das características clínicas da SOP levou à realização de três consensos para estabelecer critérios diagnósticos dessa síndrome. O primeiro foi a reunião do *National Institute of Health* (1990), que definiu como critérios a presença de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e de ciclos espaniomenorreicos ou amenorreia (menos que seis ciclos por ano), desde que afastadas outras alterações como a síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, deficiência enzimática da suprarrenal e distúrbios da tireoide⁴. O segundo consenso foi o de Rotterdam (2003), realizado pelas *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) e pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), que estabeleceu como critérios diagnósticos: ciclos espaniomenorreicos ou amenorreia (anovulação crônica), sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo e a presença de ovários policísticos (identificados pela ultrassonografia), sendo necessários pelo menos dois desses três critérios para se definir o diagnóstico da SOP⁵. O terceiro consenso foi proposto pela *Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS) em 2006, apresentando como requisitos diagnósticos o hiperandrogenismo (hirsutismo e/ou hiperandrogenemia) e a disfunção ovariana (oligo/anovulação e/ou ovários policísticos), excluindo outras causas de excesso de androgênios^{6,7}. Assim, baseado nos critérios ESHRE/ASRM (2003) e da AE-PCOS Society⁶, pode ser identificado o grande espectro de sinais e sintomas que se encontram nessas pacientes⁸.

A fisiopatologia da SOP tem intrigado ginecologistas e endocrinologistas há muitos anos e mostra muita dificuldade em ser definida. As características clínicas da síndrome refletem um desarranjo do desenvolvimento folicular resultando em anovulação crônica, em que o meio endócrino é caracterizado por um estado de equilíbrio no qual as concentrações das gonadotrofinas e dos esteroides sexuais têm pouca variação em comparação com o padrão cíclico das concentrações hormonais que ocorre durante os ciclos normais⁹. A SOP geralmente exhibe aumento das concentrações séricas de LH (hormônio luteinizante) em 60% dos casos, níveis baixos de FSH (hormônio folículo estimulante) e aumento da relação LH/FSH. A diminuição dos níveis de FSH resulta do aumento da frequência dos pulsos do GnRH (hormônio liberador das gonadotrofinas) e da elevação crônica da estrona (aromatização periférica da androstenediona) e dos níveis normais ou discretamente aumentados da inibina B, derivada dos pequenos folículos ovarianos¹⁰.

A SOP tem sido considerada uma desordem complexa, com interação de variantes genéticas e fatores ambientais que poderiam interagir, combinar e contribuir para a fisiopatologia⁶. Estudos têm sido desenvolvidos para identificar variantes genéticas envolvendo a regulação da secreção e ação das gonadotrofinas, da insulina, da regulação energética e peso, além da síntese e ação dos andrógenos¹.

Uma associação entre intolerância à glicose e hiperandrogenismo foi reconhecida inicialmente por Archard e Thiers, em 1921, quando descreveram o caso de uma mulher diabética com barba¹. A resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória é atualmente reconhecida como um dos fatores-chave nessa síndrome^{11,12}. Cerca de 35% das mulheres com SOP cursam com intolerância à glicose e 7 a 10% preenchem os critérios de diabetes tipo 2. A ação da insulina em excesso seria exercida por uma ação direta nas células tecais ovarianas, via receptor de IGF-1 ou da própria insulina, ou ainda pela redução da produção hepática da proteína ligante da IGF (IGFBP), aumentando a biodisponibilidade de IGF-1 e IGF-2, além de estimular o citocromo P450c17 α , que aumenta a produção androgênica ovariana e adrenal¹³. A insulina e o LH atuam sinergicamente, estimulando a produção androgênica ovariana. A obesidade é uma característica comum na SOP, representando outro mecanismo para o desenvolvimento da resistência à insulina^{14,15}.

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia são importantes na fisiopatologia da SOP, mas cerca de 25 a 50% das mulheres não têm demonstrado essas alterações, levando a considerar que elas não são causas primárias ou fator patogênico de todas as mulheres com a síndrome¹.

A disfunção ovariana (anovulação ou baixa produção de progesterona) das mulheres com SOP pode aumentar o risco para abortamento¹⁶. Enquanto a anovulação é uma causa óbvia de infertilidade na SOP, dados emergentes sugerem que a receptividade endometrial também contribui para a infertilidade³.

A ocorrência de ovulação espontânea em mulheres espaniomenorreicas com SOP não leva, necessariamente, a um aumento na receptividade endometrial, principalmente em programas de fertilização¹⁷. Por outro lado, o tratamento da infertilidade com agentes indutores da ovulação, como o citrato de clomifeno, tem resultados desapontadores, com baixa taxa de gravidez¹⁶. Este fato é talvez mais bem ilustrado na fertilização *in vitro* (FIV), quando também as taxas de sucesso encontradas continuam baixas, apesar da excelente qualidade dos embriões transferidos. Isso sugere que a anovulação não é a única causa de infertilidade¹⁸, levando a crer que a receptividade endometrial poderia ter um papel crucial no estabelecimento e desenvolvimento da gravidez em mulheres com SOP.

O presente artigo tem como objetivo revisar os aspectos endometriais da “janela de implantação” no endométrio normal e em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos, destacando especialmente as moléculas de adesão.

MÉTODOS

Realizou-se uma busca no banco de dados eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmed/>, usando as palavras-chave 1-“implantation”, 2-“implantation AND PCOS”, 3-“implantation markers”, 4-“endometrium”, 5-“polycystic ovarian syndrome AND endometrium”, 6- “implantation window”.

A seleção inicial dos artigos foi realizada com base nos seus títulos e resumos, analisando-se os textos completos daqueles relacionados ao assunto. Um total de 105 publicações foi recuperado nesta busca, excluindo-se as repetições, sendo selecionadas para a exposição aquelas consideradas mais relevantes pelos autores dessa revisão.

RESULTADOS

MORFOLOGIA DO ENDOMÉTRIO NORMAL

O endométrio é a mucosa que reveste a cavidade do útero, com uma origem embriológica da linha de fusão dos ductos müllerianos, por volta da 20ª semana de gestação. A superfície é recoberta por epitélio cilíndrico simples em profundo contato, com um sistema glandular e estroma endometrial. Tem um papel essencial na reprodução e é considerado um dos mais complexos tecidos do corpo humano, respondendo a mudanças cíclicas do estrogênio e progesterona do ciclo menstrual ovariano, como também à interação complexa entre fatores autócrinos e parácrinos¹.

A descrição da fisiologia menstrual é desenvolvida com base nas mudanças anatômicas e funcionais específicas nas glândulas, nos vasos sanguíneos e no estroma do endométrio. Essa distribuição ocorre de uma forma simplificada nas fases proliferativa (inicial, média e tardia) e lútea ou secretora (inicial, média e tardia)¹⁹. O processo inteiro constitui um ciclo evolutivo integrado de crescimento e regressão endometriais, que se repete durante toda a vida reprodutiva feminina^{20,21}.

A fase proliferativa é associada com o crescimento folicular e o aumento da secreção de estrogênio, levando à reconstrução endometrial. Mitoses tornam-se proeminentes e a pseudoestratificação é observada. Todos os componentes tissulares (glândulas, células estromais e endoteliais) demonstram proliferação, com síntese nuclear de DNA e citoplasmática de RNA, com pico nos dias 8-10 do ciclo, refletindo máxima concentração de receptores estrogênicos no endométrio²². Uma característica importante dessa fase é o aumento de células ciliadas e de células com microvilos, necessárias para a mobilização e distribuição das secreções endometriais. Os microvi-

los são extensões citoplasmáticas das células do epitélio endometrial, em resposta ao estradiol, e têm por função aumentar a superfície ativa das células²³.

O primeiro sinal morfológico de que ocorreu a ovulação é o aparecimento de vacúolos de glicogênio intracitoplasmáticos no epitélio glandular, por volta do 18º dia do ciclo menstrual. As células glandulares ficam tortuosas e exibem no seu interior um sistema de canais nucleolares por causa da progesterona. Os vasos ficam mais espiralados, surge uma secreção ativa de glicoproteínas e peptídeos na cavidade endometrial. Transudações do plasma e imunoglobulinas da circulação são também enviadas, por proteínas ligantes produzidas pelas células epiteliais, para a região. O pico secretório é atingido sete dias após o pico de gonadotrofinas do meio do ciclo, coincidindo com o tempo de implantação do blastocisto. A proliferação cessa três dias após a ovulação, com declínio nas mitoses e síntese de DNA em razão da interferência da progesterona com a expressão do receptor estrogênico²⁴.

A fase secretora apresenta sinais da reação combinada da atividade do estrogênio e progesterona no endométrio. A progesterona estimula a 17β-hidroxiesteroide desidrogenase e sulfotransferase, que convertem o estradiol para sulfato de estrona, e esta é rapidamente excretada da célula¹. A progesterona pode inibir genes específicos que passam por variações cíclicas durante o ciclo menstrual e também antagoniza a ação estimulatória de muitos oncogenes que provavelmente mediam o crescimento induzido pelo estrogênio. O resultado final é uma estabilidade da mucosa endometrial e consequentemente a prevenção dos estados hiperplásicos^{1,25}.

A fase lútea é amplamente estudada e as modificações histológicas revestem-se de importância clínica, servindo de orientação para o diagnóstico de ovulações imperfeitas, impróprias para o processo de nidação. A fase lútea inicial (15º dia) caracteriza-se pela presença de vacúolos secretores ricos em glicogênio abaixo do núcleo. Na fase secretora média, os vacúolos situam-se próximo à luz das glândulas, os núcleos localizam-se na posição basal e há secreção na luz glandular, além de edema do estroma. A espessura endometrial atinge 6-8 mm. Na fase lútea tardia, ocorrem modificações do estroma com as arteríolas proeminentes e dilatadas, atingindo até a camada superficial, e o endométrio é chamado de pré-decídua. A ausência de gravidez determina a involução do corpo lúteo com queda dos níveis de estrogênio e progesterona e o aparecimento da menstruação¹.

Os níveis adequados desses hormônios são importantes para o desenvolvimento endometrial harmônico, glandular e estromal, possibilitando a receptividade para a implantação do blastocisto. Na ausência do preparo endometrial adequado, haverá inúmeras possibilidades de infertilidade²⁶.

Noyes RW, Hertig AT e Rock J²⁷ examinaram as características histológicas de biópsias endometriais realizadas durante 8.000 ciclos espontâneos em 300 mulheres e instituíram os critérios de datação endometrial, que foram aceitos como padrão-ouro para a receptividade endometrial, detectando anormalidades na mesma. Embora esse trabalho clássico ainda seja muito utilizado para a análise cronológica das mudanças endometriais, têm sido identificadas deficiências. A datação é mais específica na fase lútea inicial e na tardia, mas não no período da “janela de implantação”, com demonstração de poucos parâmetros histológicos e grande variabilidade interobservadores, principalmente nas mulheres inférteis nessa fase do ciclo²⁸.

Estudos recentes da expressão gênica no tecido endometrial mostraram que alguns genes presentes na fase proliferativa do ciclo menstrual são essencialmente relacionados à replicação do DNA, levando à proliferação e remodelação das células. Após a ovulação com a produção da progesterona, o endométrio sofre uma série de alterações, incluindo a inibição da proliferação celular, da síntese do DNA e da atividade mitótica, iniciando a diferenciação celular, que está relacionada com a preparação do endométrio para possível implantação embrionária. A inibição da proliferação do tecido epitelial está relacionada a genes regulados pela progesterona, incluindo a *down-regulation* dos receptores de estrogênio e a *up-regulation* de enzimas metabolizadoras do estrogênio do tipo 17β-hidroxiesteroide desidrogenase, o que efetivamente minimiza a ação estrogênica nesse tipo de célula. Além disso, a progesterona está relacionada com a regulação do receptor de andrógeno (AR) no epitélio e no estroma sete a dez dias após a ovulação, onde o endométrio torna-se receptivo à implantação embrionária no período denominado de “janela de implantação”²⁹.

“JANELA DE IMPLANTAÇÃO”

A implantação embrionária representa o passo mais crítico do processo reprodutivo em muitas espécies. Consiste em fenômeno biológico, no qual o blastocisto liga-se intimamente à superfície endometrial para formar a placenta, que fornece uma interface entre o feto e a circulação materna^{29,30}. A implantação requer endométrio receptivo e embrião no estágio de blastocisto, além de uma interação entre ambos³¹. Os dados existentes na literatura sobre o endométrio e os mecanismos iniciais da nidificação¹⁸ ainda são incipientes.

O processo da implantação ocorre de forma sequencial, em que cada passo acontece para assegurar o próximo, levando ao estabelecimento da gravidez. Pode ser classificado em três estágios: aposição, adesão e invasão. Na fase de aposição, o embrião deixa a zona pelúcida sobrepondo-se ao endométrio e as células do trofoblasto se fixam de uma forma instável à superfície do epitélio endometrial receptivo^{32,33}. Em seguida, o blastocisto se

adere de forma íntima ao epitélio endometrial, à lâmina basal endometrial e à matriz extracelular estromal. Nesse ponto, a ligação entre o endométrio e o embrião é tão íntima que resiste ao deslocamento pelo fluxo uterino, ou seja, as L-selectinas presentes nas mucinas (glicoproteína 1 - MUC1) das células do epitélio superficial do endométrio expressam epítopos receptivos que auxiliam a fixação do blastocisto³⁴. O primeiro sinal dessa reação ocorre ao redor do 21º dia do ciclo menstrual em humanos e coincide com um aumento da permeabilidade vascular, no local da fixação do blastocisto. Em seguida ocorre a penetração do blastocisto, invadindo o estroma para estabelecer uma relação com a vascularização materna e, embora essa atividade seja principalmente controlada pelo trofoblasto, a decídua também limita a extensão da invasão^{3,35}.

A implantação ocorre durante período limitado, entre o 20º e 24º dia do ciclo menstrual, denominado “janela de implantação”³⁶. Esse processo envolve uma sequência complexa de eventos que é crucial para estabelecer a gravidez. Um grande número de mediadores moleculares, sob a influência dos hormônios ovarianos, pode estar envolvido na interação feto-materna²⁶. Alterações morfofuncionais durante este período podem impedir ou dificultar a implantação. Por este motivo, o estudo do endométrio nesta fase é importante para o aprimoramento dos mecanismos envolvidos na interação materno-embrionária³.

Durante a “janela de implantação” as células do estroma endometrial passam por um processo de decidualização em consequência da progesterona, um processo que se caracteriza por alterações no citoesqueleto – *down-regulation* da actina do músculo liso e *up-regulation* da prolactina, dos fatores de crescimento semelhante à insulina (IGF), de proteínas de ligação IGF (IGFBPs), dos receptores de insulina, da relaxina, entre outros. O processo de decidualização é importante para regular a invasão do trofoblasto e estabelecer um ambiente adequado de citocinas e imunomoduladores no estroma, durante a implantação. Na ausência da implantação do embrião, inicia-se a remoção de estrogênio e progesterona, promovendo importantes eventos endometriais, como reações vasomotoras, apoptose celular, aumento da produção de metaloproteinases e prostaglandinas, resultando na descamação do tecido endometrial e menstruação^{3,37}.

Um grande número de moléculas tem sido caracterizado na superfície endometrial ou do embrião, mas a função precisa de cada uma permanece desconhecida. Investigadores têm explorado várias proteínas sinalizadoras como as interleucinas, receptores e ligantes, citocinas e fatores de crescimento para determinar como o embrião se implanta no endométrio. O melhor entendimento da participação molecular na implantação possibilitará o conhecimento das falhas da nidificação do blastocisto no endométrio^{18,26}.

A receptividade do endométrio consiste na aquisição de ligantes de adesão associados com menos componentes inibitórios, que poderiam formar uma barreira à implantação²⁹.

A família de moléculas de adesão celular é composta de quatro membros: as integrinas, as caderinas, as seletinas e as imunoglobulinas. A superfície ligante, usualmente glicoproteínas, medeia a adesão célula a célula e tem como funções clássicas a manutenção da integração tecidual, cicatrização de ferida, migração celular e metástase de tumores²⁶. A literatura mostra ser possível que o embrião expresse na superfície a L-seletina e o endométrio expresse ligantes apropriados e integrinas. Este mecanismo mime-tiza o ataque de outras células, incluindo leucócitos, para locais do endotélio inflamado¹⁸.

As integrinas, moléculas de adesão celular (CAMs), são consideradas boas marcadoras da receptividade endometrial e vitais para a comunicação celular. Constituem uma família de glicoproteínas, formadas pela associação de duas diferentes ligações não covalentes: subunidade α e β . As integrinas participam na matriz celular e adesão célula a célula em muitos processos fisiológicos como o desenvolvimento embriológico, hemostasia, trombose, cicatrização de feridas, mecanismos de defesas imunes e não imunes e transformação oncogênica. Uma grande variedade de integrinas tem sido mostrada na luz do epitélio endometrial glandular³⁸. Foi descrito um aumento no endométrio das integrinas $\alpha 1 \beta 1$, $\alpha 4 \beta 1$ e $\alpha V \beta 3$ na fase lútea média (20°-24° dia do ciclo menstrual), sendo que a expressão da subunidade $\beta 3$ não mostrou aumento antes do 19° dia e tem sido proposta como um receptor endometrial do blastocisto²⁵. Sofrem influência hormonal, onde altos níveis estrogênicos inibem a expressão das integrinas e a progesterona aumenta. As integrinas têm sido expressas pelo trofoblasto na época da implantação³⁹, mostrando a possibilidade de um modelo sanduíche na adesão embrionária²⁶.

As caderinas constituem um grupo de glicoproteínas transmembranas de superfície celular responsáveis pelo mecanismo de adesão célula a célula cálcio-dependente. Elas são divididas em subclasses: E, P e N-caderinas. Em relação à implantação, a subunidade E-caderina é a mais estudada; localizada na membrana celular plasmática lateral, é importante para a junção entre as células epiteliais⁴⁰. Estudos em embriões de ratas têm mostrado que mutações genéticas da E-caderina resultam em defeito na pré-implantação⁴¹. O papel dessa proteína na implantação humana não é conhecido, contudo seus níveis têm se mostrado aumentados na fase lútea⁴², embora não tenham sido evidenciadas variações no ciclo menstrual por estudos imunistoquímicos⁴³. Estudos *in vitro* com cultura de células Ishikawa mostraram um aumento transitório do cálcio intracelular desencadeado pela calcitonina, suprimindo a expressão da E-caderina no local do contato

celular⁴⁴. A progesterona induz a expressão da calcitonina no epitélio endometrial na fase secretora média do ciclo menstrual⁴⁵, provavelmente regulando a expressão da E-caderina. É possível que a E-caderina tenha uma dupla função: na fase inicial, é necessária para a adesão celular e, na época da implantação, diminui para possibilitar a invasão do blastocisto²⁶.

As selectinas são glicoproteínas que também pertencem à família CAM e incluem a P-selectina, L-selectina e E-selectina. A L-selectina é importante no processo de implantação humana e consiste em um grande domínio extracelular glicosilado e uma pequena cauda citoplasmática⁴⁶. É conhecida por ter um papel no trânsito transendotelial de leucócitos⁴⁷. O sistema de adesão das selectinas está bem estabelecido na interface materno-fetal. No lado do blastocisto, a L-selectina tem sido observada e, no lado materno, a expressão dos ligantes da selectina, como MECA-79 ou HECA-452, está aumentada durante a “janela de implantação”⁴⁸. A imunorreatividade do ligante da L-selectina MECA-79 parece ser mais forte no lúmen epitelial do que no epitélio glandular⁴⁹. A importância fisiológica da interação entre a L-selectina e seus ligantes oligossacarídeos foi investigada no endométrio⁴⁸ e nas células trofoblásticas, sugerindo que este processo possa constituir o passo inicial da implantação do blastocisto⁵⁰. A função da L-selectina é regulada por uma variedade de mecanismos, incluindo transcrição genética e associações com ação no citoesqueleto, além de sua distribuição topográfica por aumento ou diminuição da superfície livre da célula. Apesar dos avanços das pesquisas, pouco se sabe sobre o envolvimento das selectinas na implantação embrionária, sugerindo que sua participação ocorra nos estágios iniciais, sinalizando o melhor local da implantação do blastocisto com a parede uterina²⁶.

Entre os componentes da família CAM, as imunoglobulinas são as mais extensas. A molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1 ou CD54) é uma glicoproteína transmembrana que pertence à superfamília das imunoglobulinas e expressa na superfície de vários tipos celulares, como os fibroblastos, leucócitos, células endoteliais e epiteliais. Esta molécula é regulada pelas citocinas inflamatórias e não inflamatórias. A interação da ICAM-1 é essencial para a migração transendotelial de leucócitos e para várias funções imunológicas⁵¹. É estabelecido que o endométrio, sob condições normais, contém uma larga população de leucócitos, incluindo macrófagos, linfócitos T e granulócitos, que tem importância em muitos mecanismos fisiológicos como a decidualização⁵², menstruação e parturição⁵³. Esta população de leucócitos expressa ICAM-1 no endométrio e foi encontrada tanto nas células epiteliais quanto no estroma, sugerindo que esta proteína pode ter um papel na fisiopatologia do endométrio⁵⁴. A relação entre a expressão da ICAM-1 e perdas gestacionais recorrentes tem sido investigada, sendo identificada em

células endometriais na fase lútea de pacientes com e sem perdas de gestações inexplicadas⁵⁵. Embora não se mostrou que a ICAM-1 seja indispensável nos passos iniciais da interação do blastocisto com o endométrio, ela pode participar indiretamente nesse processo por interagir com o sistema imune⁵⁶.

Os genes HOX são essenciais para a proliferação, diferenciação e receptividade endometriais por mediar algumas funções dos esteroides sexuais durante cada ciclo reprodutivo. O RNAm do HOXA-10 e HOXA-11 estão expressos nas células epiteliais e do estroma endometrial, principalmente nas fases secretoras média e tardia, permanecendo em altos níveis após a implantação embrionária³. Alguns marcadores morfológicos e moleculares específicos da “janela de implantação” são regulados pelos genes HOX, como os pinopódios, a Beta3-integrina e a IGFBP-I⁵⁷.

Várias doenças benignas, incluindo a SOP, estão associadas com a diminuição da fecundidade cíclica e da receptividade uterina^{3,18}. Apesar dos avanços nas técnicas de reprodução assistida, permitindo a seleção de embriões de alta qualidade, a taxa de implantação continua baixa^{3,58}. A receptividade uterina tem um papel-chave no sucesso da gravidez e, quando alterada, pode limitar a aplicação das técnicas de reprodução assistida, contribuindo para a infertilidade em certas doenças ginecológicas, como a síndrome dos ovários policísticos¹⁸.

ENDOMÉTRIO NA JANELA DE IMPLANTAÇÃO NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Em mulheres com SOP, que são anovulatórias ou oligo-ovulatórias, o papel regulatório da progesterona é subótimo ou ausente, e isso resulta na constante não oposição da ação estrogênica no endométrio^{3,9}. Assim, o crescimento e diferenciação do endométrio em mulheres com SOP são influenciados pelos andrógenos, insulina e estrógenos, sem a oposição da progesterona. Na ausência de ovulação e sob os efeitos da regulação da progesterona, o endométrio não sofre uma transformação secretória e está constantemente exposto aos efeitos estimulantes e mitogênicos do estradiol, que podem levar ao crescimento excessivo do endométrio, padrões de sangramento imprevisível, hiperplasia e câncer.

O endométrio de mulheres com SOP é considerado modelo de endométrio disfuncional, ocorrendo superexpressão de receptores androgênicos e falha ao regular os receptores estrogênicos (REs), quando comparado ao de mulheres normais⁵⁹. Estudos realizados na SOP demonstram diferenças nos complementos dos receptores esteroides e coativadores, quando comparado a mulheres férteis. O endométrio, nesse caso, superexpressa os receptores androgênicos e falha a regulação do RE-alfa (receptor estrogênico-alfa) na “janela de implantação”⁵⁹⁻⁶¹.

A SOP apresenta outras características comuns, além do hiperandrogenismo e da disfunção ovulatória, que não estão incluídas nos critérios diagnósticos já estabelecidos, como a secreção anormal das gonadotrofinas, resistência à insulina e anormalidades metabólicas (dislipidemias). A expressão aumentada dos coativadores AIB1 (coativador 3 do receptor nuclear) do receptor do estrogênio e TIF2 (fator 2 intermediário transcricional) pode acentuar a atividade do estrogênio nas células endometriais da SOP⁵⁹.

Os dados existentes na literatura não esclarecem se na SOP existe uma disfunção endometrial, independente da ação da progesterona. Alguns estudos indicam que o processo endometrial, incluindo a proliferação celular, diferenciação celular e a resposta celular ao estímulo biológico, poderia ser afetado por outros fatores como citocinas e fatores de crescimento, explicando, em parte, os resultados reprodutivos pobres neste grupo de mulheres¹⁸.

Existe um aumento evidente da expressão desregulada de marcadores da receptividade uterina no endométrio de mulheres portadoras da SOP. Estudos mostram que, em pacientes ovulatórias com SOP, a alfa-v-Beta3 integrina, HOXA-10, HOXA-11 e a expressão da proteína ligadora do fator de crescimento insulina símile (IGFBP-I) estão diminuídas durante a fase secretora^{3,60,62,63}. Considerações da literatura sobre a expressão e regulação da integrina $\alpha V \beta 3$ mostram que esta proteína pode representar marcador do processo de implantação humana.

A expressão do HOXA-10, *in vitro*, se mostrou diretamente diminuída pela testosterona, sugerindo que a diminuição dos androgênios poderia melhorar a receptividade endometrial³. Estudos têm demonstrado diminuição da expressão da $\alpha V \beta 3$ -integrina e superexpressão de marcadores da atividade estrogênica (Cyr61) na “janela de implantação”⁶⁴.

Outro estudo mostrou também que a disfunção na implantação estaria relacionada com alterações disfuncionais endometriais nas mulheres com SOP^{18,37}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As modificações endometriais ocorridas durante a “janela de implantação” requerem colaborações sutis de um grande número de diferentes fatores; embora alguns já tenham sido descritos, sua função individual no desenvolvimento do endométrio ainda não é completamente entendida. Os estudos em humanos, na sua maioria, têm sido desenvolvidos em ciclos fora da gravidez e os experimentos de supressão genética (em animais ou *in vitro*) fornecem evidências indiretas.

O exato mecanismo da falha da implantação ainda é pouco entendido, principalmente em doenças como a síndrome dos ovários policísticos. Embora a qualidade dos embriões seja determinante, o endométrio, por meio de um temporário e coordenado mecanismo sincronizado de receptividade de suas células com o embrião, tem uma participação inquestionável para o sucesso da gestação.

A expressão diminuída dos marcadores da receptividade uterina e a falta de regulação da expressão e atividade dos receptores esteroides podem contribuir para a baixa taxa de gestação observada em mulheres com SOP. Contudo, se essas alterações acontecem pela ação inadequada da progesterona ou por causa do aumento da ação da insulina e androgênios, não está claro até o momento.

CONCLUSÃO

A receptividade endometrial parece ser o maior fator limitante no estabelecimento da gestação em um grande número de doenças ginecológicas, incluindo a SOP; o tratamento para melhorar as taxas de implantação possivelmente será nessa direção.

As perspectivas constituem em desenvolver instrumentos, como regulação dos fatores de transcrição das proteínas endometriais ou terapia genética, para melhorar a receptividade uterina nas mulheres inférteis com SOP, e, assim, aumentar as taxas de implantação nessa população.

REFERÊNCIAS

- Speroff L, Fritz MA. Chronic anovulation and the polycystic ovary syndrome. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia; 2011 p. 495-531.
- Qiao J, Wang L, Li R, Zhang X. Microarray evaluation of endometrial receptivity in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:425-35.
- Cakmak H, Taylor HS. Human implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update*. 2011;17:242-53.
- Baracat EC, Soares Jr JM. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29:117-9.
- Trivax B, Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:168-77.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandaraki E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W *et al*. PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91:456-88.
- Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94:2197-201.
- Motta AB. Report of the international symposium: polycystic ovary syndrome: first Latin-American consensus. *Int J Clin Pract*. 2010;64:544-57.
- Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:235-44.
- Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BC. Absent biologically relevant associations between serum inhibin concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod*. 2001;16:1359-64.
- Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S *et al*. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine*. 2004;83:209-22.
- Katsikis I, Karkanaki A, Misichronis G, Delkos D, Kandaraki EA, Panidis D. Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156:181-5.
- Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:972-9.
- Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G *et al*. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002;8:417-33.
- Cheang KI, Baillargeon JP, Essah PA, Ostlund RE Jr, Apridonize T, Islam L *et al*. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2008;57:1390-7.
- Savaris RF, Groll JM, Young SL, Demayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE *et al*. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1737-46.
- Quezada S, Avellaira C, Johnson MC, Gabler F, Fuentes A, Vega M. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;85:1017-26.
- Donaghy M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med*. 2007;25:461-75.
- Giordano MG, Giordano MV, Giordano LA, Garcia SMA. Ciclo menstrual In: Giordano MG. *Endocrinologia ginecológica e reprodutiva*. Rio de Janeiro: Rubio; 2009. p.39-47.
- Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland I *et al*. A critical reanalysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating: a systematic study of the secretory phase in normally cycling, fertile women. *Fertil Steril*. 2004;81:1333-43.
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HOD. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev*. 2006;27:17-46.
- Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G. Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues. *Lab Invest*. 1988;58:338-45.
- Rashid NA, Lalitkumar S, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Endometrial receptivity and human embryo implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66:23-30.
- Tabibzadeh SS. Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:437-43.
- Lessey BA. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids*. 2003;68:809-15.
- Achace H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journal to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006;12:731-46.
- Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122:262-3.
- Myers ER, Silva S, Barnhart K, Groben PA, Richardson MS, Robboy SJ *et al*. Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women. *Fertil Steril*. 2004;82:1278-82.
- Aplin JD. The cell biological basis of human implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14:757-64.
- Guzelogleu-Kayisli O, Kayisli UA, Taylor HS. The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Semin Reprod Med*. 2009;27:62-79.
- Simon C, Martin JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14:815-26.
- Enders A. A morphological analysis of the early implantation stages in the rat. *Am J Anat*. 1967;125:1-29.
- Tabibzadeh S, Babaknia A. The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Hum Reprod*. 1995;10:1579-602.
- Margarit L, Taylor A, Roberts MH, Hopkins L, Davies C, Brenton AG *et al*. MUC1 as a discriminator between endometrium from fertile and infertile patients with PCOS and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5320-9.
- Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17:289-307.

36. Psychoyos A. Hormonal control of ovoimplantation. *Vitam Horm.* 1973;31:205-25.
37. Bellver J, Martínez-Conejero JA, Labarta E, Alamá P, Melo MA, Remohí J *et al.* Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95:2335-41.
38. Zhao Y, Garcia J, Kolp L, Cheadle C, Rodriguez A, Vlahos NF. The impact of luteal phase support on gene expression of extracellular matrix protein and adhesion molecules in the human endometrium during the window of implantation following controlled ovarian stimulation with a GnRH antagonist protocol. *Fertil Steril.* 2010;94:2264-71.
39. Wang J, Armant DR. Integrin-mediated adhesion and signalling during blastocyst implantation. *Cells Tissues Organs.* 2002;172:190-201.
40. Singh H, Aplin JD. Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. *J Anat.* 2009;215:3-13.
41. Riethmacher D, Brinkmann V, Birchmeier C. A targeted mutation in the mouse E-cadherin gene results in defective preimplantation development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:855-9.
42. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Tamaya T. Alteration of E-cadherin, alpha- and beta-catenin mRNA expression in human uterine endometrium during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol.* 1996;10:187-91.
43. Poncet C, Leblanc M, Walker-Combrouze F, Soriano D, Feldmann G, Madelenat P *et al.* Expression of cadherins and CD44 isoforms in human endometrium and peritoneal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:195-203.
44. Li Q, Wang J, Armant DR, Bagchi MK, Bagchi IC. Calcitonin down-regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation. *J Biol Chem.* 2002;277:46447-55.
45. Kumar S, Zhu LJ, Polihronis M, Cameron ST, Baird DT, Schatz F *et al.* Progesterone induces calcitonin gene expression in human endometrium within the putative window of implantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4443-50.
46. Smalley DM, Ley K. L-selectin: mechanisms and physiological significance of ectodomain cleavage. *J Cell Mol Med.* 2005;9:255-66.
47. Alon R, Feigelson S. From rolling to arrest on blood vessels: leukocyte tap dancing on endothelial integrin ligands and chemokines at sub-second contacts. *Semin Immunol.* 2002;14:93-104.
48. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS *et al.* Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science.* 2003;299:405-8.
49. Lai TH, Shih IeM, Vlahos N, Ho CL, Wallach E, Zhao Y. Differential expression of L-selectin ligand in the endometrium during the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2005;83:1297-302.
50. Fazleabas AT, Kim JJ. Development. What makes an embryo stick? *Science.* 2003;299:355-6.
51. Van De Stolpe A, VanDer Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med.* 1996;74:13-33.
52. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update.* 2000;6:28-36.
53. Yellon SM, Mackler AM, Kirby MA. The role of leukocyte traffic and activation in parturition. *J Soc Gynecol Invest.* 2003;10:323-38.
54. Defrere S, Van Langendonck A, Moulin P, Befahy P, Gonzalez D, Martinez-Madrid B *et al.* Human endometrial epithelial cells (EEC) constitutively express more intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 than endometrial stromal cells (ESC) in culture. *Am J Reprod Immunol.* 2005;54:5-12.
55. Gaffuri B, Airoidi L, Di Blasio AM, Vigano P, Miragoli AM, Santorsola R *et al.* Unexplained habitual abortion is associated with a reduced endometrial release of soluble intercellular adhesion molecule-1 in the luteal phase of the cycle. *Eur J Endocrinol.* 2000;142:477-80.
56. Germeyer A, Jauckus J, Zorn M, Toth B, Capp E, Strowitzki T. Metformin modulates IL-8, IL-1 β , ICAM and IGFBP-1 expression in human endometrial stromal cells. *Reprod Biomed Online.* 2011;22:327-34.
57. Nikas G, Aghajanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation? *Reprod Biomed Online.* 2002;4:18-23.
58. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2005;20:1158-76.
59. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, Lininger RA, Meyer WR, Kowalik A *et al.* Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2960-6.
60. Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod.* 2002;66:297-304.
61. Wang A, Ji L, Shang W, Li M, Chen L, White RE, Han G. Expression of GPR30, ER α and ER β in endometrium during window of implantation in patients with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:251-5.
62. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:238-43.
63. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, Bukulmez O, Arici A, Taylor HS. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril.* 2007;87:367-72.
64. MacLaughlan SD, Palomino WA, Mo B, Lewis TD, Lininger RA, Lessey BA. Endometrial expression of Cyr61: a marker of estrogenic activity in normal and abnormal endometrium. *Obstet Gynecol.* 2007;110:146-54.