

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 Doutoranda 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 nidada 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.
Este é um artigo Open Access sob a
licença de CC BY-NC-ND

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 Embryology* (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.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3826493>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3826493>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)