

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

GINECOLOGIA/OBSTETRÍCIA

Endométrio fino: um desafio na Procriação Medicamente Assistida

Mariana Azevedo dos Santos



2018



UNIVERSIDADE DO PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Endométrio fino: um desafio na Procriação Medicamente Assistida

Autora: Mariana Azevedo dos Santos

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Endereço eletrónico: mariana_masa@hotmail.com

Orientadora: Prof. Dra. Cláudia Sofia Ferreira Macário Lourenço

Professora Auxiliar da Unidade Curricular de Ginecologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

Assistente Graduada de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Materno-Infantil do Norte
Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto.

Endereço eletrónico: claudiamacariolourenco@gmail.com

UNIVERSIDADE DO PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Endométrio fino: um desafio na Procriação Medicamente Assistida

Autora:

Mariana Azevedo dos Santos

(Mariana Azevedo dos Santos)

Orientadora:

Cláudia Macário Lourenço

(Dra. Cláudia Macário Lourenço)

Porto, 30 de maio de 2018

*“...E os passos que deres,
Nesse caminho duro
Do futuro
Dá-os em liberdade.
Enquanto não alcances
Não descanses.
De nenhum fruto queiras só metade...”*

Miguel Torga

Agradecimento

Quero expressar a minha enorme gratidão para com a Prof. Dra. Cláudia Lourenço por ter prontamente aceitado a orientação desta dissertação de Mestrado, mas sobretudo por todo o seu entusiasmo, disponibilidade e apoio ao longo da construção da mesma.

Quero também deixar o meu agradecimento sincero à Patrícia Oliveira, ao João Nuno Ribeiro e ao Tiago Peres por todo o cuidado e tempo despendidos na revisão deste trabalho.

Resumo

Introdução: Recentemente, na Procriação Medicamente Assistida (PMA) as atenções têm-se voltado para o papel preponderante de um endométrio recetivo, condição essencial para a implantação embrionária. A espessura endometrial (EE) é amplamente usada como marcador indireto da recetividade, sendo que a presença de um endométrio fino (EF), resulta frequentemente no cancelamento de ciclos. Contudo, o significado clínico e o valor prognóstico da EE nas taxas de gravidez clínica (GC) não são ainda claros, com resultados controversos na literatura.

Objetivos: Descrever a importância dada ao endométrio na PMA, desde a preparação até à sua avaliação. Compreender a etiopatogenia do EF. Sistematizar a controvérsia gerada na comunidade científica acerca do significado prognóstico da EE nas taxas (GC). Identificar e explorar criticamente as modalidades terapêuticas existentes para o EF.

Métodos: Elaborar um artigo de revisão bibliográfica acerca do EF na PMA, com base na literatura científica disponível nos arquivos *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Cochrane Library*.

Desenvolvimento: O EF é uma condição incomum. A etiologia poderá estar relacionada com uma resposta anormal ao estrogénio, um suprimento sanguíneo inadequado, uma patologia inflamatória/iatrogénica ou uma causa idiopática. Especula-se que durante a implantação num EF, o embrião é exposto a grandes quantidades de espécies reativas de oxigénio para o qual não está preparado, diminuindo a taxa de sucesso. Os estudos acerca da capacidade preditiva da EE no sucesso dos ciclos de PMA continuam a gerar resultados contraditórios pelo que a abordagem do EF é sobretudo empírica. Contudo, o *cut-off* de 7 milímetros como definidor de EF parece reunir algum consenso. Os tratamentos disponíveis são vastos e têm como principais mecanismos de ação a manipulação do ambiente hormonal e a otimização da vascularização. Recentemente, surgiram alternativas com base na medicina regenerativa e na avaliação bioinformática da capacidade funcional.

Conclusões: Continua por definir o verdadeiro valor prognóstico do EF na PMA, com evidências científicas discordantes. Neste contexto, os cancelamentos de ciclos com base apenas na EE diminuída devem ser tomados com prudência. Embora não totalmente consensual, a EE <7 mm está associada a uma diminuição da taxa de gravidez clínica pelo que se assume como valor orientador da prática clínica. Nenhum tratamento mostrou ser universalmente eficaz. Destacam-se as mais recentes modalidades terapêuticas com resultados promissores. Em suma, o EF é, ainda, um desafio diagnóstico e terapêutico na PMA, muitas vezes sinónimo de frustração, tanto para as equipas médicas como para os casais inférteis.

Conceitos-chave: “endométrio”; “espessura endometrial”; “endométrio fino”; “recetividade endometrial”; “preparação endometrial”; “taxa de gravidez”; “resultados clínicos”; “tratamento”; “fertilização *in vitro*”; “infertilidade”; “tecnologias de reprodução assistida”.

Abstract

Background: Recently, in Assisted Reproductive Technology (ART) the focus has turned to the preponderant role of receptive endometrium, an essential factor for embryo implantation. The endometrial thickness (ET) is frequently used as an indirect marker of receptivity. A thin endometrium (TE) is often enough for cancelling cycles of treatment. However, the clinical significance and prognostic value of TE in clinical pregnancy rates are still unclear, with contradictory results in the literature.

Purpose: To describe the importance given to the endometrium in the ART from preparation to evaluation. To understand the etiopathogenesis of TE. To systematize the controversy in the scientific community generated around the prognostic significance of ET in pregnancy rates and around the definition of a guiding reference value and finally, to identify and to critically explore the existing therapeutic modalities for thin endometrium.

Methods: Writing an article of literature review regarding thin endometrium and the consequent reproductive outcome in ART, based on the scientific literature available on the databases – Pubmed, ScienceDirect and Cochrane library.

Discussion: TE is an uncommon condition. The etiology might be related to an abnormal response to estrogen, an inadequate blood supply, an inflammatory / iatrogenic condition, or an idiopathic cause. It is believed that TH, by exposing the embryo to a higher reactive oxygen species, makes implantation more difficult, therefore decreasing success rates. ET's predictive capacity for success in a cycle continues to be controversial and so interpretations and clinical attitudes are mostly empirical. The 7 mm cut-off seems, however, to be consensual as a definer of TH. The available treatments have as main action the manipulation of the hormonal environment and the optimization of endometrial irrigation. Recently, alternatives based on regenerative medicine and on the bioinformatics evaluation of the endometrial functional capacity emerged.

Conclusion: The prognostic value of TE in ART remains undefined. Despite not being consensual, the 7mm cut-off as TE definer will be a guiding value in clinical practice. Cycle cancellations based only on ET must therefore be prudent. None of the therapeutic options has been universally referred to as effective. The introduction of regenerative medicine and the bioinformatics evaluation of functional capacity are noteworthy, with promising results. In short, the TE is still a diagnostic and therapeutic challenge that most of the times means frustration for both medical teams and affected couples.

Key-words: “endometrium”; “thin endometrium”; “endometrial thickness”; “endometrial receptivity”; “endometrial preparation”; “pregnancy rates”; “clinical outcome”; “treatment”; “in vitro fertilization”; “infertility”; “assisted reproductive technology”.

Lista de abreviaturas

- AAS** – Ácido acetilsalicílico
- CC** – Citrato de clomifeno
- CD133** – *Cluster of differentiation 133*
- cGMP** – Monofosfato cíclico de guanosina
- EE** – Espessura endometrial
- EF** – Endométrio fino
- ERA** – *Endometrial receptivity array*
- FIV** – Fertilização *in vitro*
- FSH** – Hormona foliculoestimulante
- GC** – Gravidez clínica
- G-CSF** – Fator estimulador de colónias de granulócitos
- GnRH** – Hormona libertadora de gonadotrofinas
- hCG** – Gonadotrofina coriônica humana
- IC** – Intervalo de confiança
- LH** – Hormona luteinizante
- LTZ** – Letrozol
- MSRE** – Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio
- PMA** – Procriação medicamente assistida
- PRP** – Plasma rico em plaquetas
- ROS** – Espécies reativas de oxigénio
- SNC** – Sistema nervoso central
- TMX** – Tamoxifeno
- UI** – Unidades internacionais
- US FDA** – *United States Food and Drug Administration*
- VEGF** – Fator de crescimento vascular endotelial

Índice

Introdução	1
Métodos.....	2
Endométrio	3
Histologia	3
Vascularização	3
Ciclo endometrial	3
Endométrio na PMA	4
Protocolos de preparação endometrial	4
Ciclo Natural	4
Ciclo Natural Modificado	4
Ciclo Programado	4
Métodos de avaliação da recetividade endometrial	5
Biópsia	5
Ecografia.....	5
Histeroscopia	6
Endométrio Fino	7
Etiologia.....	7
Patogenia.....	9
Epidemiologia.....	10
Impacto da espessura endometrial na prática clínica.....	10
Tratamento.....	12
Estrogénio prolongado	13
Ácido acetilsalicílico	14
Pentoxifilina e Tocoferol.....	14
Sildenafil	14
Eletoacupuntura.....	15
Fator estimulador de colónias de granulócitos	15
Plasma rico em plaquetas.....	16
Células estaminais autólogas.....	17
<i>Endometrial Recetivity Array</i>	18
Outras alternativas	19
Conclusão	20
Referências Bibliográficas	21

Índice de figuras

Figura 1 - Esquema representativo dos diferentes tratamentos disponíveis para o EF e os respetivos alvos terapêuticos.....	12
--	----

Nota: A figura 1 é parte integrante da publicação Pedri *et al.*¹, 2017 e foi gentilmente cedida por cortesia da Professora Roberta Venturella, da Unidade de Obstetrícia e Ginecologia da Magna Graecia University, Itália.

Introdução

Nas últimas três décadas, a Procriação Medicamente Assistida (PMA) tem protagonizado avanços inquestionáveis na compreensão da fertilização e do desenvolvimento embrionário.¹⁻³ O surgimento de novas técnicas, como o diagnóstico genético pré-implantatório e a criopreservação, resultou num aumento expressivo dos resultados da PMA. Todavia, as taxas de nascimento por transferência de embrião ainda não superam os 50%.^{4, 5} Atualmente, com o processo embrionário otimizado, a investigação na área das tecnologias reprodutivas foca-se no papel preponderante e incontornável que o endométrio assume na PMA.⁶

O sucesso de uma gravidez, seja esta concebida espontaneamente ou medicamente assistida, apresenta como evento crítico e fundamental uma implantação embrionária bem-sucedida.⁷ A implantação do embrião ocorre num período de tempo curto e autolimitado – a janela de implantação – e resulta da interação intrincada entre fatores maternos e embrionários que garantem a presença simultânea de três condições essenciais: um embrião funcional com competência implantatória, um endométrio recetivo e um desenvolvimento síncrono entre ambos.³

A par de outros parâmetros determinados ecograficamente, a EE é amplamente utilizada como indicador indireto da recetividade endometrial tendo como premissa que valores muito baixos de EE se correlacionam com taxas inferiores de GC.⁸ Contudo, tanto o verdadeiro valor prognóstico da EE, bem como o valor de referência de EE, perante o qual atitudes clínicas devem ser tomadas, representam questões com respostas não consensuais na literatura.⁹⁻¹²

O endométrio fino constitui um diagnóstico com implicações concretas na prática clínica. É, frequentemente, sinónimo de frustração tanto para os casais como para a equipa médica que, perante a ausência de normas orientadoras e munidos de opções terapêuticas restritas, muitas ainda em fase experimental ou inacessíveis, rapidamente se deparam com a inexistência de alternativas a oferecer.⁴

O presente trabalho tem como objetivos realizar uma revisão bibliográfica acerca do EF, um tema premente na área da PMA. Pretende-se inferir a importância atribuída ao endométrio nos ciclos de tratamento, desde a preparação até à sua avaliação. Propõe-se a compreender a etiopatogenia e a sistematizar a controvérsia criada na comunidade científica acerca da capacidade preditiva da EE nos ciclos de tratamento e do valor de referência que deve definir um endométrio como fino. O foco incidirá, também, sobre as opções terapêuticas atualmente disponíveis, sintetizando as evidências científicas acerca da eficácia de cada uma delas.

Métodos

Este trabalho de revisão resulta de uma leitura crítica, concertada e comparativa da literatura científica mais relevante que investiga o endométrio fino no contexto da Procriação Medicamente Assistida.

Inicialmente, foi feito um levantamento rigoroso nos três arquivos científicos biomédicos – *PubMed*, *ScienceDirect* e *Cochrane Library* – tendo como ponto de partida os seguintes conceitos-chave: “*endometrium*”; “*thin endometrium*”; “*endometrial thickness*”; “*endometrial receptivity*”; “*endometrial preparation*”; “*pregnancy rates*”; “*clinical outcome*”; “*treatment*”; “*in vitro fertilization*”; “*infertility*”; “*assisted reproductive technology*”. Alguns dos conceitos foram também pesquisados em conjunto, intercalados com a conjunção “AND”. A pesquisa decorreu entre os meses de setembro de 2017 e abril de 2018.

Do conjunto de artigos identificados, após a apreciação do título e do resumo, foram selecionados para uma leitura integral as publicações de maior interesse científico, diretamente relacionadas com as questões previamente formuladas, às quais se pretende responder com a presente dissertação, dando particular destaque a ensaios clínicos randomizados e metanálises.

A bibliografia dos artigos primeiramente identificados foi verificada com vista a assinalar artigos citados importantes que a pesquisa inicial não detetara, o que culminou num total de 102 referências bibliográficas, publicadas entre o ano de 1937 e o ano de 2018. Durante a pesquisa não foram feitas quaisquer restrições ao nível do idioma. Todavia as referências correspondem, maioritariamente, a artigos redigidos na língua inglesa.

Com o único objetivo de contextualizar a temática, e pela sua pertinência, recorreu-se esporadicamente a livros de texto.

Endométrio

Histologia

O endométrio é um tecido epitelial, composto por duas camadas estruturais, que reveste a cavidade uterina.¹³ A camada mais superficial e mais espessa, cerca de dois terços superiores, denominada *camada funcional*, detém uma capacidade proliferativa, sendo por isso responsiva a estímulos hormonais.¹⁴ A um nível mais profundo, correspondente ao terço inferior e adjacente ao miométrio, encontra-se a *camada basal*.¹⁴ Não afetada pelas variações hormonais, esta é constituída por células estromais muito compactas e glândulas primordiais escassas, que se mantêm estruturalmente inalteradas para permitir a regeneração endometrial após a menstruação.^{13, 14}

Vascularização

Responsáveis pelo suprimento sanguíneo endometrial das duas camadas estruturais estão, também, dois conjuntos morfológicamente distintos de artérias. Primeiramente, as artérias *retas* que se caracterizam por terem um trajeto curto e retilíneo, suficiente para nutrir ininterruptamente a camada basal.¹⁵ Estas progridem para a camada funcional e adquirem um calibre mais fino e um trajeto tortuoso, denominando-se artérias *espiraladas*. As artérias *espiraladas* ao atingirem a superfície epitelial dão origem a uma vasta rede capilar.¹⁵

Ciclo endometrial

O endométrio é um tecido dinâmico que, quando exposto sequencialmente às hormonas sexuais ováricas, enceta complexas alterações moleculares, bioquímicas e morfológicas bem orquestradas com o intuito de exponenciar a sua recetividade para uma possível implantação.¹³

A cada 28 dias, o endométrio inicia o seu ciclo de transformação que consiste essencialmente em duas fases, uma fase proliferativa e uma fase secretora.¹⁴ É na fase proliferativa, após a menstruação até ao 14º dia do ciclo, na presença de um ciclo regular de 28 dias, que sob níveis cada vez mais elevados de estrogénio de origem folicular, se inicia um crescimento e transformação progressivos da camada funcional, simultaneamente, com um recrutamento antecipado de recetores de progesterona.^{3, 16} A meio do ciclo, 48 a 72 horas após a ovulação a produção de progesterona iniciada pelo corpo lúteo sustenta as alterações histológicas que caracterizam a fase secretora. Esta é marcada pela transformação glandular marcada e o edema tecidual.^{13, 14}

Endométrio na PMA

Protocolos de preparação endometrial

Em qualquer ciclo de PMA é fulcral garantir uma preparação endometrial em tudo semelhante ao que sucederia numa gravidez espontânea.³ Atualmente, não há evidência de que um endométrio recetivo possa ser induzido de outra forma que não seja a exposição sequencial às principais hormonas sexuais, o estrogénio e a progesterona.¹⁷

Partindo deste pressuposto, a preparação endometrial nos ciclos de tratamento da PMA pode ocorrer de três formas distintas: na sequência de um ciclo natural da mulher; num ciclo natural modificado ou num ciclo programado.¹⁸

Ciclo Natural

Nesta modalidade a interferência médica é reduzida, ocorre apenas na monitorização ecográfica do desenvolvimento do folículo dominante e no doseamento dos níveis hormonais em circulação para estimar o início da fase secretora.¹⁹ O acompanhamento constante permite aumentar a sincronia do endométrio com o estadio do embrião a transferir.¹⁹ Para que seja exequível, o corpo lúteo deverá estar íntegro e funcional e é necessária a identificação do pico de hormona luteinizante (LH).¹⁹ Não obstante, a identificação deste pico de LH é logisticamente difícil, pelo que este esquema de preparação endometrial é recomendado apenas em mulheres jovens com o ciclo menstrual regular.¹

Ciclo Natural Modificado

O ponto de partida para assegurar a sincronia endometrial é o conhecimento do momento da ovulação do folículo dominante.¹⁸ Partindo desta premissa, este protocolo é em tudo semelhante ao ciclo natural, à exceção do momento da ovulação, que é desencadeado pela administração exógena de gonadotrofina coriónica humana (hCG), assim que o folículo dominante atinge os 17 milímetros.¹⁸

Ciclo Programado

Em mulheres com idades mais avançadas, com ciclos menstruais irregulares ou situações em que a transferência embrionária exige a certeza da presença de um endométrio recetivo, os ciclos programados são a primeira escolha, uma vez que todas as fases são controladas farmacologicamente pela equipa médica.¹

O primeiro passo consiste em suprimir o ciclo natural com inibição do eixo-hipotálamo-hipófise através de agonistas ou antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofina

(GnRH) ou doses elevadas de estrogénio e, assim, prevenir o desenvolvimento folicular e a ovulação espontânea.^{18, 20}

Posteriormente, é necessário recriar um ambiente hormonal semelhante a um ciclo natural, que é conseguido com administração exógena de estrogénio seguida de progesterona, que adicionada na fase final promove a transformação lútea.¹⁸ A maioria dos protocolos opta por suplementar empiricamente durante 10 a 12 dias com estrogénio.²⁰

Métodos de avaliação da recetividade endometrial

Biópsia

Durante mais de seis décadas, a observação histológica do endométrio era a única forma de avaliar a recetividade endometrial, conceito este que começou a ganhar forma com o trabalho de Rock e Bartlett, em 1937.²¹ Posteriormente, Noyes, num trabalho robusto, descreve detalhadamente as alterações estruturais que ocorrem no endométrio secretor, dando origem aos critérios de Noyes.²² Estes, ainda hoje atuais, demonstraram que tal como a sua morfologia, a recetividade do endométrio não é constante e poderá existir assincronia entre o desenvolvimento endometrial e embrionário no momento das transferências embrionárias.^{10, 23} Apesar de útil, a natureza invasiva da biópsia endometrial limitou a sua aplicabilidade clínica na PMA.²⁴

Ecografia

A necessidade de ter ao dispor parâmetros objetivos, avaliados por intermédio de uma técnica não invasiva, tornou a avaliação por ecografia transvaginal bidimensional, o método de eleição e uma prática recorrente da PMA.²⁴ Evidentemente, a identificação de um endométrio recetivo prospectivamente através de características expressas e medidas ecograficamente teria um valor inestimável na eficiência da PMA.²⁴

Os parâmetros ecográficos avaliados por rotina são:

a) *Padrão endometrial* - parâmetro qualitativo, definido pela ecogenicidade relativa das interfaces quando visualizadas no plano longitudinal e central do corpo uterino.²⁵

O padrão A é esperado no dia da ovulação, descrito como uma aparência trilaminar com uma linha central ecogénica que corresponde à cavidade uterina; duas linhas externas ecogénicas que representam a transição entre a camada basal e o miométrio; as zonas relativamente hipoecogénica entre as duas linhas externas e a linha central correspondem ao endométrio funcional.¹² Após a ovulação, o endométrio secretor torna-se homogéneo e hiperecogénico.

b) *Espessura endometrial* - definida como a distância mínima entre as interfaces ecogénicas do miométrio, medida no plano longitudinal central uterino.²⁵ Ao longo do ciclo, a variação da espessura endometrial é uma expressão da capacidade proliferativa do endométrio em resposta à exposição ao estrogénio.²⁶ Está descrita uma variabilidade interobservador inerente à medição da EE por ecografia transvaginal, numa média de 1.5 milímetros.²⁷

Histeroscopia

Apesar da avaliação histeroscópica não ser considerada como primeira linha na investigação da infertilidade, está a tornar-se um procedimento de rotina nas doentes com ciclos prévios falhados, com a identificação de anormalidades em 50% destes casos.²⁸

A histeroscopia assume uma importância fulcral ao permitir uma visualização direta do canal cervical e da cavidade uterina.²⁸ As alterações intrauterinas como os pólipos, os miomas, as hiperplasias, as sinequias, os septos e as endometrites são prontamente diagnosticadas por este exame complementar que assume, simultaneamente e com frequência, um carácter terapêutico.²⁸

Além da remoção de pólipos e sinequias endometriais, a histeroscopia tem uma vertente terapêutica ao permitir o *scratching* endometrial.²⁸ Este procedimento consiste numa lesão infligida no epitélio endometrial com o histeroscópio, de forma rápida e minimamente invasiva, associada a um ligeiro desconforto.⁵ Acredita-se que esta técnica apresenta um efeito benéfico ao desencadear uma reação inflamatória que liberta citocinas, interleucinas, fatores de crescimento e células inflamatórias essenciais à implantação embrionária.⁵

Em 2015, uma metanálise da *Cochrane* que incluiu 14 ensaios clínicos randomizados, no total de 2.128 ciclos concluía que o *scratching* endometrial numa fase proliferativa precoce, ou numa fase pré-luteal aumentava significativamente a taxa de GC, contudo os estudos a favor do *scratching* eram pouco robustos.²⁹

Endométrio Fino

Etiologia

O crescimento endometrial adequado depende de vários fatores e reflete a integridade da sua capacidade proliferativa. Por detrás de um endométrio que tem um desenvolvimento anormal, não atingindo os valores de espessura considerados adequados para uma implantação bem-sucedida, poderá estar uma ou um conjunto das seguintes condições:³⁰

a. Resposta anormal ao estrogénio ou a diminuição dos níveis de estrogénio

Os fármacos mais frequentemente usados como indutores da ovulação são os moduladores seletivos de recetores de estrogénio (MSRE), representados pelo citrato de clomifeno (CC) e o tamoxifeno (TMX); a classe de inibidores da aromatase, como o letrozol (LTZ), e por fim, as gonadotrofinas.⁹ Como modulador dos recetores de estrogénio, o CC induz uma depleção prolongada destes no sistema nervoso central (SNC) que, por *feedback* negativo, conduz, pelo eixo hipotálamo-hipófise, ao aumento da produção de hormona foliculoestimulante (FSH), com um maior número de folículos a atingir a maturação.³¹ Porém, o CC poderá ter consequências nefastas no endométrio, um tecido que depende totalmente do estrogénio para proliferar.^{32, 33}

O letrozol é um inibidor das aromatases da terceira geração, aprovado para quimioprevenção do cancro da mama pós-menopausa pela *United States Food and Drugs Administration* (US FDA), embora na última década tenha sido usado, com sucesso, como indutor da ovulação.³¹ Como inibidor da aromatase, o seu mecanismo de ação induz a diminuição da concentração sérica de estrogénio que por *feedback* negativo resulta no aumento da secreção hipofisária de FSH.^{31, 33}

Um ensaio clínico randomizado e duplamente cego foi desenvolvido com 100 doentes que não tinham atingido a EE de 7 milímetros em ciclos prévios.³³ Estas foram aleatoriamente divididas e tratadas do 3º ao 7º dia do ciclo com um esquema de 100 mg de CC ou com 5 mg de LTZ. Os resultados mostraram que tanto a EE (8.17 mm vs 7.26 mm, $p=0.021$) como a taxa de GC (32% vs 16%, $p=0.05$) foram significativamente maiores no grupo tratado com LTZ.³³

O tamoxifeno (TMX), um outro fármaco da classe dos MSRE, mimetiza a ação no SNC do CC mas evita os efeitos adversos endometriais ao atuar como agonista estrogénico na periferia.^{32, 34, 35} Num estudo prospetivo não randomizado, Wang *et al.*³⁴ quiseram comparar o efeito destes dois indutores de ovulação. O grupo de 61 doentes ao qual foi administrado TMX obteve um aumento estatisticamente significativo da EE quando comparado com o grupo submetido a indução de ovulação com CC (10.8±2.3 mm vs 6.7±1.3 mm, $p<0.001$). Assim, como uma maior taxa de GC (32.1% vs 15.9%, $p=0.015$).³⁴

Uma metanálise composta por 23 publicações, conduzida por Weiss *et al.*⁹ em 2017, definia como objetivo comparar o efeito dos diferentes indutores de ovulação na EE e na taxa de GC. Biologicamente, era esperado que as gonadotrofinas isoladas se associassem a endométrios mais espessos quando comparadas com o CC, ou com o LTZ.⁹ Surpreendentemente, os autores concluíram que não existiram diferenças significativas na EE entre os vários indutores.⁹ Liu *et al.*³¹ em 2014, numa metanálise de 6 ensaios clínicos já haviam relatado a ausência de diferenças significativas tanto na EE como na taxa de GC.

Ainda acerca da iatrogenia farmacológica como causa de EF, Talukdar *et al.*³⁶ demonstraram, num estudo recente, que, perante um endométrio persistentemente fino, que não responde à terapia convencional de suplementação com estrogénio, este poderá estar associado à administração de contraceptivos orais combinados por um período prolongado prévio, superior a cinco anos. Acrescenta também, que o defeito na proliferação endometrial parece persistir durante anos, mesmo após a cessação.³⁶

b. Suprimento sanguíneo inadequado

À angiogénese é atribuído um papel central em todo o processo reprodutivo feminino, e o fator de crescimento vascular epitelial (VEGF) é o seu principal regulador.³⁷ Miwa *et al.*³⁸ num estudo prospetivo observacional, compararam o crescimento do epitélio glandular, a impedância do fluxo sanguíneo uterino, o desenvolvimento vascular e a expressão de VEGF entre doentes com EE adequada, definida por EE superior ou igual a oito milímetros (n= 57) e doentes com EF, ou seja, EE inferior a oito milímetros, (n= 17). No grupo com EF, as impedâncias detetadas nas artérias radiais, apresentaram níveis significativamente mais elevados quando comparados com o grupo controlo, enquanto o desenvolvimento glandular e vascular, bem como a expressão de VEGF encontraram-se reduzidos.³⁸

Apesar de não existir uma causa aparente, acredita-se que o aumento da impedância poderá ser o fator desencadeante para o anormal crescimento das células epiteliais glandulares, que por sua vez, diminuem a produção de VEGF.³⁸ Os níveis reduzidos de VEGF levam a um fraco desenvolvimento vascular e diminuem a permeabilidade dos vasos, o que por si só, impede o crescimento endometrial.³⁸

c. Patologia infecciosa e/ou inflamatória subjacente; iatrogenia

Aquando do diagnóstico de EF, em determinados casos, a sua etiologia é facilmente compreendida através dos antecedentes ginecológicos e obstétricos. A história de endometrites, de doença inflamatória pélvica, irradiação local e procedimentos intrauterinos invasivos, tais como as cesarianas, as curetagens, as miomectomias, as

polipectomias, alerta para o risco aumentado de formação de sinequias e fibrose.^{30, 39} Estas, por sua vez, representam, frequentemente, uma limitação na regeneração do endométrio a cada ciclo, na sequência do dano permanente infligido à camada basal.³⁰

Com uma incidência de 2 a 22 % em mulheres inférteis⁴⁰, a síndrome de Asherman é a patologia que melhor exemplifica o efeito deletério das sinequias e da fibrose, com a perda das camadas endometriais em várias áreas da cavidade uterina.⁴⁰ A terapêutica convencional desta condição consiste na lise histeroscópica das adesões intrauterinas. Todavia, após a correção cirúrgica, 12 a 57% destas doentes continuam inférteis, não atingindo a EE adequada.⁴¹

d. Idiopática

O EF não tem necessariamente de ser secundário a uma patologia subjacente ou iatrogénico.⁴² Na ausência das condições anteriormente descritas estamos perante os casos idiopáticos de endométrio fino, que poderão ser consequência de uma arquitetura uterina individual particular⁴³ ou de propriedades intrínsecas ao endométrio que afetam o seu crescimento⁴⁴.

Patogenia

No que concerne à patogenia do EF, a questão primordial que se impõe relaciona-se com a razão pela qual um endométrio fino interfere com o sucesso da implantação embrionária.² Na tentativa de responder a esta pertinente questão, Robert Casper, em 2011, formulou uma hipótese que teve como ponto de partida, a noção já bem estabelecida de que os ambientes com altos níveis de oxigénio são adversos para o desenvolvimento embrionário, uma vez que acarretam uma maior exposição a espécies reativas de oxigénio (ROS).^{45, 46}

Relembrando o sistema de irrigação endometrial, este é composto por artérias largas presentes na camada basal que se prolongam em calibres progressivamente mais pequenos e terminam numa estrutura capilar na superfície epitelial. Da mesma forma que o calibre das estruturas vasculares, a tensão de oxigénio também vai diminuindo da camada basal até à superfície. Nestas circunstâncias, num endométrio com uma espessura inferior a 7 milímetros, a camada funcional será muito fina ou ausente, pelo que a implantação embrionária ocorrerá muito próxima da camada basal, ou seja, num ambiente com uma tensão mais elevada de oxigénio.² Próximo da camada basal, o embrião estará em contacto com níveis de ROS para os quais não está preparado, o que interfere negativamente com o sucesso da implantação.²

Epidemiologia

Do ponto de vista epidemiológico, o EF é, na generalidade dos centros, um achado infrequente.⁴ De acordo com a mais recente metanálise, quando este é definido como inferior a 7 milímetros, a prevalência é de 2,4%.⁴ Amir *et al.*⁴⁷ após a análise retrospectiva de 2.339 ciclos, concluíram que a idade é um fator determinante para a espessura endometrial, sendo que o diagnóstico de EF é muito mais provável acima dos 40 anos⁴⁷, o que coincide com os dados avançados por Sher *et al.*⁴⁸ de que o EF estará presente em 25% das mulheres entre os 41 e os 45 anos e terá uma prevalência inferior a 5%, nas mulheres com menos de 40 anos.⁴⁸

Impacto da espessura endometrial na prática clínica

A possível relação entre a EE e a taxa de GC nos ciclos de tratamento de infertilidade começou a ser investigada na década de 80.⁴⁹

Em 1986, um dos primeiros artigos publicados sobre uma potencial associação destes dois parâmetros esteve a cargo de Fleischer *et al.*⁴⁹ que, após a avaliação comparativa entre doentes que alcançaram a gravidez (n=15) e doentes que não alcançaram (n=15) não encontraram diferenças significativas na EE, tendo os grupos sido submetidos ao mesmo protocolo de preparação.⁴⁹ Três anos mais tarde, Gonen *et al.*⁵⁰ com o mesmo objetivo e num estudo semelhante ao de Fleischer *et al.*⁴⁹, foram encontrar diferenças significativas na EE entre os casos em que houve implantação (n=36) e os que falharam a alcançá-la (n=72), sendo que média de EE encontrada foi de 8.6 ± 3 mm e 7.1 ± 3 mm, respetivamente; $p < 0.0005$.⁵⁰

Desde então, o possível valor prognóstico da EE tem dividido a comunidade científica. Se, por um lado, muitos estudos têm reportado um aumento da taxa de gravidez com o aumento da EE,^{6, 8, 11, 17, 51-59} outros desvalorizam a EE como potencial fator preditivo no contexto da PMA e negam uma possível associação.^{10, 60-63}

Num estudo randomizado, com 145 doentes submetidas a ciclos de fertilização *in vitro* (FIV), Bassil *et al.*⁶², em 2001, vieram afirmar que as características endometriais avaliadas ecograficamente, inclusive a EE, não acrescentam qualquer informação prognóstica adicional aos ciclos de tratamento da infertilidade.⁶² Com resultados semelhantes, outros dois estudos prospetivos, sublinharam a influência apenas marginal da EE no sucesso dos ciclos de tratamento.^{60, 61} A reforçar esta ausência de associação, vários relatos de casos foram sendo publicados, dando conta de gravidezes clínicas bem-sucedidas desenvolvidas em espessuras endometriais inferiores a 4 milímetros⁶⁴⁻⁶⁶, sendo apontado os 3.7 milímetros como o valor mais baixo conhecido até hoje.⁶⁵ Estes casos corroboram a ideia de que um EF não impede, necessariamente, o sucesso de uma implantação embrionária

e põem em causa os cancelamentos de ciclos de tratamento baseados somente neste parâmetro.^{64, 65}

Mais recentemente, Momeni *et al.*¹⁰ numa metanálise composta por 14 estudos, a representar 4.922 ciclos, desvalorizam a EE como preditor e garantem que o potencial implantatário é bem mais complexo do que uma simples determinação ecográfica.¹⁰

No extremo oposto, Al-Ghamdi *et al.*⁸ em 2008, num estudo retrospectivo em que analisaram 2.464 ciclos, além de verificarem uma associação entre a EE determinada e a taxa da gravidez, acrescentaram que esta relação era linear ($r = 0.864$). A taxa de GC varia de 29.4% entre doentes com $EE \leq 6$ milímetros até 44.4% entre doentes com $EE \geq 17$ milímetros.⁸ Apesar da EE ser um fator independente e de apresentar uma relação linear com a taxa de GC, pela análise do gráfico obtido, os autores não foram capazes de determinar um valor limite abaixo do qual se define o EF.⁸ A relação linear foi confirmada por outros estudos de natureza retrospectiva, porém, igualmente incapazes de definir um valor limite definidor.^{17, 54}

Apesar de vários estudos terem demonstrado a associação entre o EF e taxas GC inferiores, nenhum *cut-off* foi transversalmente identificado.⁵² Na grande maioria dos estudos, o EF é definido ecograficamente por, no final da fase proliferativa, uma $EE < 7$ milímetros^{4, 11, 25, 51, 53, 56}, embora, esporadicamente, os valores de 6 milímetros⁶⁷ e de 8 milímetros^{6, 52, 68} sejam utilizados.

Recentemente, em 2014, a metanálise mais recente e robusta, da autoria de Kasius *et al.*⁴ com base em 22 estudos, num total de 10724 ciclos de FIV, avaliaram qual seria a EE ótima requerida para uma implantação embrionária bem-sucedida. Conclui-se que a probabilidade de GC com uma $EE \leq 7$ milímetros é significativamente menor quando comparada com $EE > 7$ milímetros (23.3% versus 48.1%, respetivamente; IC 95%).⁴ Porém, a EE apresenta um valor preditivo positivo e negativo para GC de 77% e 48%, respetivamente, características esta que limitam a capacidade prognóstica da EE, pelo que, no geral, a sua interpretação deve ser feita com prudência.⁴ Das implicações na prática clínica, esta metanálise reforça o conceito de que a EE fornece uma probabilidade mas não é preditivo de GC e que os cancelamentos de ciclo com base apenas neste parâmetro são, por isso, injustificados.⁴

Dois anos mais tarde, Yuan *et al.*⁵⁹ da Universidade de Hong-Kong, num estudo retrospectivo com uma amostra representativa de 10787 ciclos de FIV, vêm refutar os resultados avançados por Kasius *et al.*⁴ Salientam que o *cut-off* frequentemente referido de 7 milímetros não está apenas relacionado com uma probabilidade reduzida de GC. Na ocorrência de uma implantação sobre um EF, existe um risco aumentado de aborto espontâneo e gravidez ectópica⁵⁹, pelo que a opção de cancelar os ciclos e criopreservar o embrião não deve ser descurada.⁵⁹

As razões por detrás de resultados tão controversos encontrados na literatura poderão estar alicerçadas em vários fatores: nas amostras reduzidas de doentes com EF; na heterogeneidade dos diferentes estudos; na presença de fatores confundidores como a idade materna e o número de embriões transferidos; na diversidade de protocolos de preparação endometrial; nos diferentes momentos e métodos de avaliação ecográfica - transvaginal ou transabdominal - e na variabilidade interobservador.^{6, 10, 62} Apesar de todos os estudos já realizados, os resultados continuam a divergir largamente e nenhum limite de EE ideal é, consensualmente, estabelecido, o que torna o aconselhamento médico difícil e cientificamente dividido.¹⁰

Na prática clínica, apesar da falta de diretrizes, a medição da EE continua a fazer parte dos protocolos de monitorização dos ciclos de tratamento da infertilidade.⁸ Quando confrontados com um EF, ao contrário do recomendado pelas metanálises mais recentes, a maioria dos clínicos, empiricamente, prefere transferir o embrião ou induzir a ovulação apenas quando, ecograficamente, o endométrio atinge a espessura adequada, que na generalidade dos centros é definida como superior a 7 milímetros.^{39, 69}

Tratamento

Ao longo dos últimos anos, várias estratégias têm sido sugeridas na tentativa de aumentar a EE.

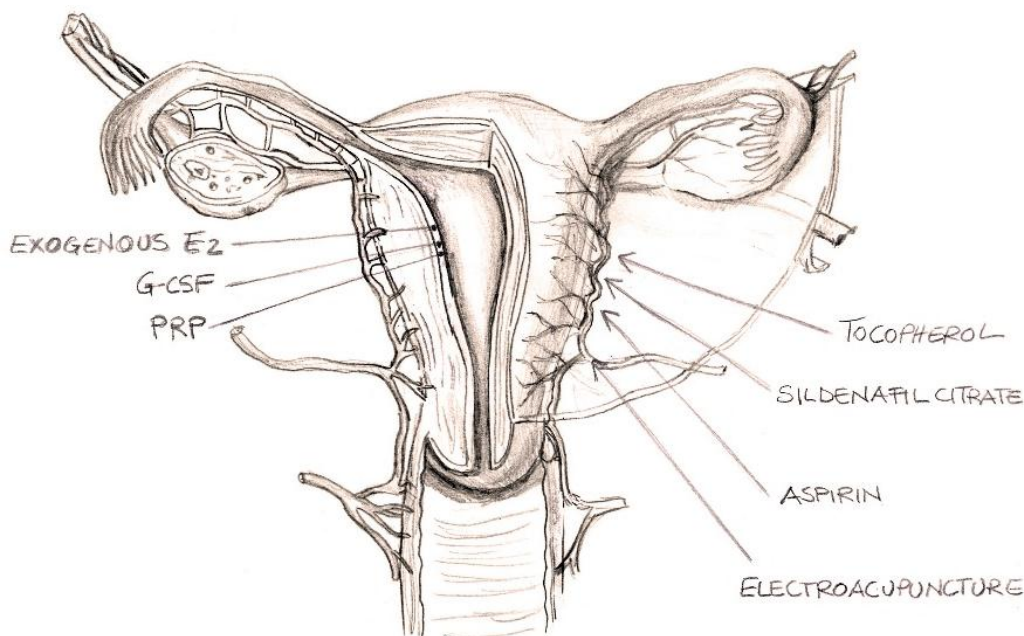


Figura 1 - Esquema representativo dos diferentes tratamentos disponíveis para o EF e os respetivos alvos terapêuticos.

Exogenous E2 – estrogénio exógeno; *G-CSF* – fator estimulador de colónias de granulócitos; *PRP* – plasma rico em plaquetas; *tocopherol* – tocoferol; *sildenafil citrate* – citrato de sildenafil; *aspirin* – ácido acetilsalicílico; *electroacupuncture* – eletroacupuntura.

Os tratamentos convencionais centram-se em dois pilares terapêuticos: a otimização do ambiente hormonal e o aumento da perfusão endometrial⁷⁰, tal como esquematizado na Figura 1.¹

A manipulação do ambiente hormonal é conseguida através da suplementação prolongada de estrogénio, enquanto o aumento da perfusão endometrial resulta do uso de substâncias vasoativas como o ácido acetilsalicílico (AAS), a pentoxifilina e o tocoferol combinados, o citrato de sildenafil ou a eletroacupuntura.⁷¹⁻⁷⁵ As opções com efeito no fluxo sanguíneo apresentam como limitação a obrigatoriedade da presença de um endométrio íntegro, uma vez que não possuem um efeito regenerativo nem proliferativo direto.¹ Às terapêuticas convencionais juntam-se novas modalidades terapêuticas que têm como base a medicina regenerativa, nas quais se incluem o fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF), o plasma rico em plaquetas (PRP) e ainda, o uso de células estaminais autólogas.⁷⁶⁻⁷⁸ Adicionalmente, surge uma abordagem inovadora que permite a avaliação da capacidade funcional do endométrio, independentemente do seu aspeto morfológico.⁷⁹

Estrogénio prolongado

Nos ciclos programados, qualquer que seja o protocolo, a preparação endometrial passa, inexoravelmente, pela suplementação com estrogénio exógeno.⁶⁹

Após a instituição do protocolo *standard* de preparação endometrial – 4 a 6 miligramas de estradiol diariamente, por via oral, durante 10 a 12 dias – se o crescimento endometrial esperado não se verificar, o clínico poderá optar por prolongar o período de administração de estrogénio exógeno.³⁹

Chen *et al.*⁷¹ num estudo em que envolvia 36 doentes com EF, definido pelos autores como uma EE inferior a 8 milímetros, transferiram o embrião na data prevista a 23 destas apesar do EF, constituindo o grupo controlo; as restantes 13 doentes cancelaram o ciclo, criopreservaram o embrião e no ciclo subsequente submeteram-se a uma terapêutica prolongada com estrogénio exógeno, numa média de 30 dias. No grupo em estudo a média da EE aumentou significativamente de 6.7 para 8.6 milímetros ($p=0.031$) assim como a taxa de GC, a qual superou largamente o grupo controlo (38.5% vs 4.3%, respetivamente; $p=0.016$).⁷¹

Além da extensão do período terapêutico, nenhum outro fator relacionado com a administração, nomeadamente a via, o tipo ou a concentração sérica atingida, mostrou ter qualquer influência na EE ou na taxa de GC.^{80, 81}

Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (ASS) pelos seus efeitos vasoativos e antitrombóticos amplamente conhecidos, leva a crer que em baixas doses poderá ter impacto nas taxas de sucesso da PMA através da otimização da vascularização uterina.^{72, 82}

Num ensaio clínico randomizado, Hsieh *et al.*⁷² dividiu a sua amostra em dois grupos, 140 e 122 doentes incluídas no grupo sob AAS e no grupo controlo, respetivamente. Embora a taxa de GC tenha sido significativamente maior no grupo sob AAS (18.4% vs 9.0%; $p=0.036$), não foi identificada qualquer diferença na EE ou no valor de resistência ao fluxo das artérias uterinas e espiraladas.⁷² Achados semelhantes foram demonstrados em estudos anteriores.⁸³

As mais recentes metanálises publicadas acerca da eficácia deste fármaco na PMA, não encontraram evidência científica que justifique a adição de AAS aos protocolos de preparação endometrial.^{80, 84}

Pentoxifilina e Tocoferol

A pentoxifilina é um fármaco da classe das metilxantinas, descrito como vasodilatador com propriedades antiagregantes, anticoagulantes e anti-inflamatórias. Adicionalmente, antagoniza a produção de fator de necrose tumoral α , o que lhe confere um efeito antifibrótico importante.⁸⁵ Por sua vez, o tocoferol, vulgarmente designado por vitamina E, é um antioxidante lipossolúvel, responsável pela eliminação direta de radicais livres e pela estabilização das membranas lipídicas dos eritrócitos.⁸⁶

Inicialmente, a combinação de pentoxifilina e tocoferol foi testada e mostrou ser eficaz no aumento da EE em doentes com EF induzido por radiação local, uma vez que permitia a regressão da fibrose endometrial em 50% da sua superfície.^{86, 87}

Em 2002, com o objetivo de avaliar a eficácia desta terapêutica combinada no EF de causa idiopática, Lédée-Bataille *et al.*⁷³ numa amostra de 18 doentes com EF (≤ 6 milímetros) administraram diariamente, durante 6 meses, 800 mg pentoxifilina e 1000 UI de tocoferol, por via oral. A EE aumentou significativamente de uma média de 4.9 milímetros para 6.2 milímetros ($p < 0.001$) após o tratamento, alcançando em 33% a GC.⁷³ Resultados concordantes repetiram-se em publicações retrospectivas posteriores.⁸⁶

Sildenafil

Sildenafil é um inibidor das fosfodiesterase tipo 5 que, por prevenir a degradação do monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), potencia o efeito vasodilatador do óxido nítrico no tecido muscular liso, ou seja, com efeito direto, também, nas artérias uterinas.

Chek *et al.*⁸⁸ desenharam um pequeno ensaio clínico randomizado composto por 9 doentes que não tinham alcançado os 8 milímetros de EE durante o protocolo de

preparação endometrial. Estas receberam 35 mg de sildenafil vaginal, 4 vezes por dia, num período de 3 a 9 dias, sem qualquer diferença encontrada na EE entre o grupo sob tratamento e o grupo controlo.⁸⁸

Em 2015, Eid *et al.*⁷⁴ numa amostra de 22 doentes com EE de 7 milímetros e um elevado índice de pulsatilidade, aplicaram um esquema de sildenafil vaginal durante os 7 dias que precediam a transferência embrionária. Tanto a diminuição do índice de pulsatilidade como o aumento da EE foram detetados em 66% das doentes, sendo que nestas, a taxa de implantação e de GC mostraram-se ambas superiores.⁷⁴

Zinger *et al.*⁴¹ descrevem dois casos de síndrome de Asherman associados a EF, definido como EE <7 mm, que responderam positivamente à administração de sildenafil vaginal e culminaram em gestações de termo.

Alguns meses após a publicação de Miwa *et al.*³⁸ que avançava com a teoria de que, na etiologia do EF estaria o aumento da resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias uterinas e a diminuição da expressão do VEGF, a mesma equipa, liderada entretanto por Takasaki³⁷ partilhou os resultados de um estudo prospetivo observacional que comparou alguns dos tratamentos vasoativos disponíveis para o EF em 61 doentes. O tocoferol melhorou o índice de pulsatilidade e a EE em 72% e 52%, respetivamente. O sildenafil, por sua vez, melhorou o índice de pulsatilidade e a EE em 92%, em ambos os parâmetros.³⁷

Eletroacupuntura

A acupuntura é, das terapias alternativas, a mais popular e o seu uso na medicina reprodutiva tem vindo a ser experimentado através da seleção de pontos relacionados com a inervação uterina.⁷⁵ Admite-se que a estimulação elétrica de baixa frequência destes pontos poderá induzir a libertação de β -endorfinas, que por sua vez diminuem o tónus simpático e freiam o estímulo vasoconstritor nas artérias uterinas, aumentando desta forma o fluxo sanguíneo local.⁷⁵

Num ensaio clínico randomizado, desenhado por Ho *et al.*⁷⁵, das 40 doentes envolvidas, 30 destas foram sujeitas a eletroacupuntura enquanto as outras 10 doentes constituíram o grupo controlo. O tratamento tinha a duração de 30 minutos, duas vezes por semana, durante 2 semanas. Apesar do índice de pulsatilidade de ambas as artérias uterinas ter reduzido no grupo sob acupuntura, não foram encontradas diferenças significativas na EE nem na taxa de GC entre os dois grupos.⁷⁵

Fator estimulador de colónias de granulócitos

A decidualização endometrial, um passo crucial para atingir a recetividade endometrial máxima, é um processo histológico que envolve a presença de vários fatores de

crescimento e de citocinas inflamatórias.⁷⁶ Partindo deste pressuposto, foi sugerido que um fator de crescimento com atividade pró-citocinas como o G-CSF exponenciaria o ambiente inflamatório propício a um adequado crescimento endometrial.⁸⁹

Em 2011, Gleicher *et al.*⁸⁹ publicaram o primeiro relato de caso que dava conta do sucesso terapêutico com instilação intrauterina de G-CSF em doentes com o endométrio persistentemente fino. A publicação descrevia 4 doentes com uma EE que variava entre 3 a 6.2 milímetros, a quem foram administrados 300 µg de G-CSF na cavidade uterina 2 a 9 dias antes da transferência embrionária.⁸⁹ Os resultados foram promissores, uma vez que todos os endométrios atingiram uma espessura superior a 7 milímetros e a implantação ocorreu em todas as doentes, embora uma delas ectópica.⁸⁹

Num estudo prospetivo subsequente dos mesmos autores⁷⁶, partiram de uma amostra de 21 doentes com uma EE inferior a 7 milímetros em ciclos prévios que levaram ao cancelamento da transferência embrionária. No ciclo subsequente foi instilado na cavidade uterina 300 µg de G-CSF, 6 a 12 horas antes da indução da ovulação com hCG.⁷⁶ O endométrio tornou-se mais espesso em todas as doentes, com uma variação da média da EE de 6.4 para 9.3 milímetros, antes e após a instilação, respetivamente, sendo que a GC foi alcançada apenas em 4 doentes (19.1%).⁷⁶ Kunicki *et al.*⁹⁰ obtiveram resultados semelhantes, ou seja, embora tenha havido um aumento da EE considerável, a taxa de GC manteve-se baixa (18.9%).

Da metanálise conduzida por Xie *et al.*⁹¹ envolvendo 11 estudos, conclui-se que o G-CSF deve ser considerado uma opção terapêutica no tratamento do EF, uma vez que aumenta a EE, a taxa de implantação e a taxa de GC, bem como contribui para a diminuição da taxa de cancelamento de ciclos. Outros estudos recentes validaram igualmente a eficácia do G-CSF.^{92, 93} Lembra-se, contudo que amostras maiores e randomizadas são necessárias para suportar a evidência encontrada.^{91, 93}

Embora o uso de G-CSF pareça promissor, os custos elevados associados a esta terapêutica poderão ser um entrave à sua utilização generalizada.¹

Plasma rico em plaquetas

O Plasma rico em plaquetas é uma terapêutica inovadora, atualmente aplicada em diversos cenários clínicos que necessitem de regeneração tecidual, mas pouco estudada nas áreas ginecológica e obstétrica.⁹⁴

O PRP resulta de uma amostra de sangue autólogo colhida de uma veia periférica que, após a mistura com uma solução anticoagulante, é submetida à separação das plaquetas dos restantes componentes.⁹⁵ Obtida a PRP, com plaquetas num valor quatro a cinco vezes superior ao do sangue circulante, este é imediatamente infundido na cavidade uterina.⁹⁵ Dez minutos após a coagulação intrauterina, as plaquetas libertam fatores de crescimento

e citocinas envolvidos na angiogénese e na proliferação, migração e diferenciação celular, contribuindo ativamente para o desenvolvimento endometrial.⁷⁷ A infusão intrauterina deve anteceder em 48 horas a transferência embrionária.¹ Todavia, se na data prevista, a EE não for satisfatória, a infusão poderá ser repetida uma a duas vezes, até atingir a EE desejada.¹

Em 2015, pela primeira vez na literatura, um estudo⁷⁷ reporta a eficácia do PRP em casos de EF (a EE variava entre 5.9 mm e 6.6 mm) não responsivos ao protocolo *standard* com estrogénio. Neste estudo, 5 doentes após o cancelamento de ciclos prévios, receberam 0,5 a 1 ml de PRP intrauterino. Todas as doentes alcançaram os 7 milímetros de EE, bem como a GC.⁷⁷ Tandulwadkar *et al.*⁹⁶ desenharam um estudo de contornos semelhantes, com ponto de partida numa amostra de 68 doentes com EF (EE média de 5,0 mm) e história de cancelamentos prévios. Após a instilação de PRP, assistiram a um aumento significativo da EE média para 7.2 milímetros e um aumento significativo da vascularização.⁹⁶ A implantação foi bem-sucedida em 60.93% dos casos, sendo que destes, 45.31% progrediram, sem intercorrências, para a GC.⁹⁶

As vantagens óbvias desta terapêutica prendem-se sobretudo com a facilidade de obtenção, administração e o baixo custo associado. Além disso, uma vez que o PRP é derivado de uma amostra de sangue autólogo, apresenta um risco desprezível de reações imunológicas e de transmissão de doenças.⁷⁷

Um grande ensaio clínico randomizado da responsabilidade da Universidade da Califórnia em San Francisco encontra-se, atualmente, em fase dois e tem definido como objetivo avaliar o papel do PRP autólogo intrauterino na melhoria da EE em doentes com síndrome de Asherman.⁹⁷

Células estaminais autólogas

As células estaminais são conhecidas pelas suas capacidades únicas de se reproduzirem extensamente e poderem assumir diferentes fenótipos, pelo que o seu potencial regenerativo é visto como uma possível solução para os casos de EF, sobretudo naqueles em que a camada basal foi danificada e por isso perderam a capacidade proliferativa, tal como acontece na síndrome de Asherman.⁹⁸

Em 2011, Nagori *et al.*⁷⁸ publicaram o caso de uma mulher jovem que apresentava aderências intrauterinas severas com uma EE permanente de 3.2 milímetros que justificava o insucesso dos 3 ciclos prévios. Após a lise histeroscópica das mesmas, foi administrada na cavidade uterina uma suspensão de células estaminais, previamente colhidas da medula óssea das cristas ilíacas.⁷⁸ A terapêutica levou à obtenção de uma EE de 7.1 milímetros que possibilitou uma gravidez bem-sucedida.⁷⁸

Santamaria *et al.*⁴⁰ num estudo prospetivo recente, após estimulação intravenosa com G-CSF, isolaram do sangue autólogo periférico, células estaminais mesenquimatosas derivadas da medula óssea, positivas para o biomarcador CD133. Subsequentemente, através de radiologia de intervenção, reintroduziram-nas por microcateter nas duas artérias uterinas. As células estaminais CD133+ são particularmente eficazes na regeneração da vascularização e a induzir a proliferação endometrial pelo que permitem uma reconstrução autónoma do endométrio. A amostra era constituída por 16 doentes com síndrome de Asherman ou atrofia endometrial. Dois meses após a terapia com células estaminais, a EE melhorou de uma média de 4.3 para 6.7 milímetros.⁴⁰ Adicionalmente, foi responsável por 3 gravidezes espontâneas e das 13 transferências embrionárias efetuadas, 7 foram implantações bem-sucedidas.⁴⁰

É de notar que, ao contrário da terapêutica com o PRP, esta modalidade implica métodos mais invasivos, tais como a biópsia óssea e a radiologia de intervenção. Não obstante, o uso das células estaminais na medicina reprodutiva é uma modalidade recente que está sob intensa pesquisa.⁹⁹ Os estudos iniciais demonstraram resultados promissores no tratamento do EF, embora a aplicação clínica generalizada desta terapêutica seja, ainda, uma realidade distante.^{26, 99}

Endometrial Recetivity Array

Em 2011, Díaz-Gimeno *et al.*¹⁰⁰, sugestionados pela evidência de que um endométrio fino não é necessariamente não recetivo e conscientes da lacuna existente na avaliação precisa da recetividade endometrial no tratamento de infertilidade, desenvolveram o ERA - *Endometrial recetivity array*.

O ERA consiste num instrumento diagnóstico capaz de avaliar a recetividade endometrial através da análise do perfil genético diferencialmente expresso ao longo do ciclo menstrual.¹⁰⁰ Com uma pequena amostra endometrial, este preditor bioinformático analisa a presença de 238 genes e define com precisão se a amostra, obtida durante a janela de implantação, corresponde a um estado *pré-recetivo*, *recetivo* ou *não recetivo*, independentemente da sua aparência histológica.⁷⁹ Este novo modelo preditor torna-se particularmente útil na prática clínica uma vez que permite a personalização da janela de implantação através de uma identificação precisa do momento em que a recetividade é máxima.⁷⁹

Num estudo desenvolvido por Mahajan *et al.*¹⁰¹, no grupo de doentes com EF, definido como uma EE inferior a 6 milímetros, foi detetado pelo ERA um estado *recetivo* em 77% dos doentes (10/13) e um *não recetivo* em 23% (3/13). Concluíram, adicionalmente, que a proporção de endométrio *não recetivo* e *recetivo* não é diferente dos grupos de doentes com uma EE superior a 6 milímetros.¹⁰¹

Outras alternativas

Nos casos em que as várias terapêuticas disponíveis revelam-se ineficazes e perante uma infertilidade definitiva de origem uterina, em última instância, o casal poderá ponderar a gestação de substituição ou o transplante uterino.¹⁰²

Conclusão

O endométrio assume, atualmente, um papel preponderante na PMA, como condição essencial a uma implantação embrionária bem-sucedida. A avaliação da receptividade endometrial é, hoje, tida como um dos principais passos limitantes ao sucesso dos ciclos de tratamento da PMA, o que motiva uma intensa investigação nesta área, tornando-a um tema premente.

A procura de marcadores prognósticos, facilmente determinados por um método não invasivo, fez da EE um parâmetro com um grande potencial preditivo, o que tem vindo a ser estudado até aos dias de hoje. Contudo, inicialmente, os estudos surgiram com resultados contraditórios e continuam a divergir sem sinal de consenso pelo que se recomenda que as interpretações e as consequências clínicas que advêm da avaliação da EE sejam prudentes e refletidas.

As equipas médicas, perante a inexistência de *guidelines* concretas nesta área, tratam empiricamente as doentes que não apresentam o crescimento endometrial esperado. O EF, embora não amplamente aceite, é definido pelo *cut-off* de 7 milímetros e está associado a diminuição das taxas de implantação e de GC. Por detrás desta associação especula-se que, com um EF haja uma exposição deletéria do embrião a níveis elevados de ROS

A terapêutica para o aumento da EE, embora seja composta por um leque variado de abordagens, nenhuma foi dada como universalmente efetiva e nos subgrupos onde têm alguma eficácia, esta é parca. Destaca-se a tentativa de integrar a medicina regenerativa nas opções de tratamento, com resultados promissores. O ERA veio trazer uma nova abordagem que se apresenta como uma alternativa para os casos refratários a qualquer terapêutica e será, provavelmente, o futuro da avaliação da receptividade endometrial.

A quantidade de ensaios clínicos randomizados que abordam o EF é ainda muito limitada e por conseguinte, a evidência científica robusta também. Para este aspeto talvez esteja a contribuir a infrequência deste diagnóstico, que a vários níveis se impõe como passo limitante ao desenvolvimento e financiamento deste tipo de estudos.

Em suma, o EF encerra em si, um desafio diagnóstico e terapêutico na PMA, que necessita de investigação que produza evidência científica forte e forneça ao clínicos e aos casais inférteis toda a informação necessária para que, conscientemente e em conjunto, possam tomar a melhor decisão.

Referências Bibliográficas

1. Pedri S, Lico D, Di Cello A, *et al.* Thin endometrium in patient undergoing Assisted Reproductive Technology: pathogenesis and treatment 2017.
2. Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertility and sterility.* 2011;96(3):519-521.
3. Teh WT, McBain J, Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2016;33(11):1419-1430.
4. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, *et al.* Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2014;20(4):530-541.
5. Goldberg JM. Endometrial scratching to increase pregnancy rates with intrauterine insemination. *Fertility and sterility.* 2018;109(1):56.
6. Ma NZ, Chen L, Dai W, *et al.* Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2017;15(1):5.
7. Edwards RG. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? *Reproductive biomedicine online.* 2007;14 Spec No 1:5-22.
8. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, *et al.* The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2008;6:37.
9. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J, *et al.* Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction.* 2017;32(5):1009-1018.
10. Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E. A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. *Journal of human reproductive sciences.* 2011;4(3):130-137.
11. Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between Endometrial Thickness and In Vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome. *International journal of fertility & sterility.* 2013;7(1):29-34.
12. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, *et al.* Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reproductive biomedicine online.* 2014;29(3):291-298.
13. Daftary S, Padubidri VG. *Shaw's Textbook of Gynecology: Elsevier India* 2015.
14. Berek J. Berek & Novak's *Gynecology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2012.
15. Ovalle W, Nahirney P. *Netter's Essential Histology.* United States: Elsevier/Saunders 2013.
16. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertility and sterility.* 2011;96(3):522-529.
17. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, *et al.* Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertility and sterility.* 2007;87(1):53-59.
18. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertility and sterility.* 2016;105(4):867-872.
19. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, *et al.* Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Human reproduction (Oxford, England).* 2017;32(11):2234-2242.
20. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, *et al.* Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015(7):Cd010537.
21. Rock J, Bartlett MK. Biopsy studies of human endometrium: criteria of dating and information about amenorrhea, menorrhagia, and time of ovulation. *Journal of the American Medical Association.* 1937;108(24):2022-2028.
22. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1975;122(2):262-263.
23. Noyes RW, Haman JO. Accuracy of endometrial dating; correlation of endometrial dating with basal body temperature and menses. *Fertility and sterility.* 1953;4(6):504-517.
24. Friedler S, Schenker JG, Herman A, *et al.* The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Human reproduction update.* 1996;2(4):323-335.

25. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E. 2012;10:100.
26. Bentov Y. Current strategies to manage a thin endometrium. *Womens' Health & Gynecology* 2016.
27. Karlsson B, Granberg S, Ridell B, *et al.* Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1994;4(4):320-325.
28. Ueno J, Salgado RM, Tomioka RB, *et al.* Clinical relevance of diagnostic hysteroscopy with concurrent endometrial biopsy in the accurate assessment of intrauterine alterations. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(2):363-369.
29. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, *et al.* Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(3).
30. Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *Journal of human reproductive sciences*. 2016;9(1):3-8.
31. Liu A, Zheng C, Lang J, *et al.* Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40(5):1205-1216.
32. Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of a possible adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1990;5(6):670-674.
33. Seyedshohadaei F, Tangestani L, Zandvakili F, *et al.* Comparison of the Effect of Clomiphene-Estradiol Valerate vs Letrozole on Endometrial Thickness, Abortion and Pregnancy Rate in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of clinical and diagnostic research* : JCDR. 2016;10(8):Qc10-13.
34. Wang CW, Horng SG, Chen CK, *et al.* Ovulation induction with tamoxifen and alternate-day gonadotrophin in patients with thin endometrium. *Reproductive biomedicine online*. 2008;17(1):20-26.
35. Reynolds K, Khoury J, Sosnowski J, *et al.* Comparison of the effect of tamoxifen on endometrial thickness in women with thin endometrium (<7mm) undergoing ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertility and sterility*. 2010;93(6):2091-2093.
36. Talukdar N, Bentov Y, Chang PT, *et al.* Effect of long-term combined oral contraceptive pill use on endometrial thickness. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(2 Pt 1):348-354.
37. Takasaki A, Tamura H, Miwa I, *et al.* Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertility and sterility*. 93(6):1851-1858.
38. Miwa I, Tamura H, Takasaki A, *et al.* Pathophysiologic features of "thin" endometrium. *Fertility and sterility*. 2009;91(4):998-1004.
39. Remohí J. Infertilidad y Reproducción Asistida: Algoritmos para la toma de decisiones: Editorial Médica Panamericana, S. A. 2016.
40. Santamaria X, Cabanillas S, Cervelló I, *et al.* Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Human Reproduction*. 2016;31(5):1087-1096.
41. Zinger M, Liu JH, Thomas MA. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. *Journal of women's health (2002)*. 2006;15(4):442-444.
42. Dain L, Bider D, Levron J, *et al.* Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertility and sterility*. 2013;100(5):1289-1295.
43. Strohmer H, Obruca A, Radner KM, *et al.* Relationship of the individual uterine size and the endometrial thickness in stimulated cycles. *Fertility and sterility*. 1994;61(5):972-975.
44. Scioscia M, Lamanna G, Lorusso F, *et al.* Characterization of endometrial growth in proliferative and early luteal phase in IVF cycles. *Reproductive biomedicine online*. 2009;18(1):73-78.
45. Catt JW, Henman M. Toxic effects of oxygen on human embryo development. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2000;15 Suppl 2:199-206.
46. Yang HW, Hwang KJ, Kwon HC, *et al.* Detection of reactive oxygen species (ROS) and apoptosis in human fragmented embryos. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(4):998-1002.
47. Amir W, Micha B, Ariel H, *et al.* Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*. 2007;87(4):799-804.
48. Sher G, Herbert C, Maassarani G, *et al.* Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Human reproduction (Oxford, England)*. 1991;6(2):232-237.

49. Fleischer AC, Herbert CM, Sacks GA, *et al.* Sonography of the endometrium during conception and nonconception cycles of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and sterility.* 1986;46(3):442-447.
50. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, *et al.* Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertility and sterility.* 1989;52(3):446-450.
51. Chen SL, Wu FR, Luo C, *et al.* Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2010;8:30.
52. Fang R, Cai L, Xiong F, *et al.* The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2016;32(6):473-476.
53. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, *et al.* The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertility and sterility.* 2008;89(4):832-839.
54. Kovacs P, Matyas S, Boda K, *et al.* The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Human reproduction (Oxford, England).* 2003;18(11):2337-2341.
55. Zhang X, Chen CH, Confino E, *et al.* Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility and sterility.* 2005;83(2):336-340.
56. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A, *et al.* Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *Human reproduction (Oxford, England).* 1996;11(7):1538-1541.
57. Check JH, Nowroozi K, Choe J, *et al.* The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle. *Fertility and sterility.* 1993;59(1):72-75.
58. Check JH, Nowroozi K, Choe J, *et al.* Influence of endometrial thickness and echo patterns on pregnancy rates during in vitro fertilization. *Fertility and sterility.* 1991;56(6):1173-1175.
59. Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, *et al.* Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reproductive biomedicine online.* 2016;33(2):197-205.
60. Rashidi BH, Sadeghi M, Jafarabadi M, *et al.* Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2005;120(2):179-184.
61. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, *et al.* Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertility and sterility.* 2000;73(1):106-113.
62. Bassil S. Changes in endometrial thickness, width, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2001;18(3):258-263.
63. Yuval Y, Lipitz S, Dor J, *et al.* The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England).* 1999;14(4):1067-1071.
64. Amui J, Check JH, Cohen R. Successful twin pregnancy in a donor oocyte recipient despite a maximum endometrial thickness in the late proliferative phase of 4 mm. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology.* 2011;38(4):328-329.
65. Sundstrom P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Human reproduction (Oxford, England).* 1998;13(6):1550-1552.
66. Check JH, Cohen R. Live fetus following embryo transfer in a woman with diminished egg reserve whose maximal endometrial thickness was less than 4 mm. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology.* 2011;38(4):330-332.
67. Shapiro H, Cowell C, Casper RF. The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program. *Fertility and sterility.* 1993;59(5):1055-1058.
68. McWilliams GD, Frattarelli JL. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertility and sterility.* 2007;88(1):74-81.
69. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertility and sterility.* 2011;96(3):530-535.

70. Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with "thin" endometrium - an ongoing challenge. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2014;30(6):409-414.
71. Chen MJ, Yang JH, Peng FH, *et al*. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2006;23(7-8):337-342.
72. Hsieh Y-Y, Tsai H-D, Chang C-C, *et al*. Gynecology: Low-Dose Aspirin for Infertile Women with Thin Endometrium Receiving Intrauterine Insemination: A Prospective, Randomized Study. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2000;17(3):174-177.
73. Lédée-Bataille N, Olivennes F, Lefaix JL, *et al*. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme. *Human Reproduction*. 2002;17(5):1249-1253.
74. Eid ME. Sildenafil improves implantation rate in women with a thin endometrium secondary to improvement of uterine blood flow; "pilot study". *Fertility and sterility*. 2015;104(3, Supplement):e342.
75. Ho M, Huang LC, Chang YY, *et al*. Electroacupuncture reduces uterine artery blood flow impedance in infertile women. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2009;48(2):148-151.
76. Gleicher N, Kim A, Michaeli T, *et al*. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. *Human Reproduction*. 2013;28(1):172-177.
77. Chang Y, Li J, Chen Y, *et al*. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):1286-1290.
78. Nagori CB, Panchal SY, Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome. *Journal of human reproductive sciences*. 2011;4(1):43-48.
79. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Diaz-Gimeno P, *et al*. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertility and sterility*. 2013;100(3):818-824.
80. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbañ G, *et al*. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):Cd006359.
81. Liu SM, Zhou YZ, Wang HB, *et al*. Factors Associated with Effectiveness of Treatment and Reproductive Outcomes in Patients with Thin Endometrium Undergoing Estrogen Treatment. *Chinese medical journal*. 2015;128(23):3173-3177.
82. Kuo HC, Hsu CC, Wang ST, *et al*. Aspirin improves uterine blood flow in the peri-implantation period. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 1997;96(4):253-257.
83. Weckstein LN, Jacobson A, Galen D, *et al*. Low-dose aspirin for oocyte donation recipients with a thin endometrium: prospective, randomized study. *Fertility and sterility*. 1997;68(5):927-930.
84. Khairy M, Banerjee K, El-Toukhy T, *et al*. Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2007;88(4):822-831.
85. Cicek N, Eryilmaz OG, Sarikaya E, *et al*. Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(4):325-328.
86. Acharya S, Yasmin E, Balen AH. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies – a report of 20 cases. *Human Fertility*. 2009;12(4):198-203.
87. Letur-Konirsch Hé, Delanian S. Successful pregnancies after combined pentoxifylline-tocopherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy. *Fertility and sterility*. 79(2):439-441.
88. Check JH, Graziano V, Lee G, *et al*. Neither sildenafil nor vaginal estradiol improves endometrial thickness in women with thin endometria after taking oral estradiol in graduating dosages. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2004;31(2):99-102.
89. Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertility and sterility*. 2011;95(6):2123.e2113-2127.
90. Kunicki M, Lukaszuk K, Liss J, *et al*. Granulocyte colony stimulating factor treatment of resistant thin endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer. *Systems biology in reproductive medicine*. 2017;63(1):49-57.

91. Xie Y, Zhang T, Tian Z, *et al.* Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and meta-analysis. *American journal of reproductive immunology* (New York, NY : 1989). 2017;78(2).
92. Xu B, Zhang Q, Hao J, *et al.* Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony-stimulating factor during frozen embryo transfer cycles. *Reproductive biomedicine online*. 2015;30(4):349-358.
93. Lee D, Jo JD, Kim SK, *et al.* The efficacy of intrauterine instillation of granulocyte colony-stimulating factor in infertile women with a thin endometrium: A pilot study. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2016;43(4):240-246.
94. Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, *et al.* In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2018.
95. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, *et al.* Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA assisted reproduction*. 2017;21(1):54-56.
96. Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD, *et al.* Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study. *Journal of human reproductive sciences*. 2017;10(3):208-212.
97. Huddleston HG. Platelet-rich Plasma (PRP) for Endometrial Regeneration and Repair (PRP-E) 2016.
98. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, *et al.* Uterine infusion with bone marrow mesenchymal stem cells improves endometrium thickness in a rat model of thin endometrium. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif). 2015;22(2):181-188.
99. Mouhayar Y, Sharara FI. Modern management of thin lining. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017;22(1):1-12.
100. Diaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, *et al.* The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertility and sterility*. 2013;99(2):508-517.
101. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *Journal of human reproductive sciences*. 2015;8(3):121-129.
102. Raudrant D, Madelenat P, Salle B. [Uterus transplant or gestational surrogacy: Is there a possible choice?]. *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*. 2018;46(4):385-387.