

Síndrome de Asherman: Análise da eficácia da terapia baseada em células-tronco

Asherman's Syndrome: Analysis of the effectiveness of stem cell-based therapy

Recebido: 27/03/2022 | Revisado: 29/03/2022 | Aceito: 02/04/2022 | Publicado: 03/04/2022

Gustavo Soares Gomes Barros Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7287-1409>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: gustavosgbf@gmail.com

Maria Beatriz Celedonio Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-6562>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: mariabeatriizcoelho@hotmail.com

Ana Valéria Brandão de Sá Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5593-9942>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: anavaleriabrandao@hotmail.com

Júlia Soares Gomes Barros Fonsêca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3523-0431>
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: juliasfonseca@gmail.com

Paula Soares Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5516-692X>
Universidade UNICHRISTUS, Brasil
E-mail: paulaasmachado@outlook.com

Blenda Michelle Eloi Bezerra Lima Sousa Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5073-5721>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: blendaambarros@gmail.com

André Vinícius Reis Queiroga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4651-9268>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: andre_reiisq@outlook.com

Bárbara Luysla Silva Curvina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2392-4324>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: barbaracurviina@hotmail.com

Filipe Augusto Lopes Cajubá de Britto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7687-6186>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: filipecajjuba@outlook.com

Kivia Ariana Rodrigues Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3242-9410>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: kiviia03@hotmail.com

Vítor Saraiva Guerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-2262>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: viitorguerra100@hotmail.com

Ana Clara Sampaio Lima Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7590-9700>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: anacslvasconcelos@hotmail.com

Bianca Vitória Teixeira Maluf

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0119-7779>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: maluffselma2017@gmail.com

Guilherme Fialho Ortegal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0198-6794>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: guilhermeortegal@hotmail.com

Julianne Souza Prazeres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5422>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: juliannesouza_@hotmail.com

Luiza da Silva Nunes Oliveira Lobato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-7841>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: luizanlobato@hotmail.com

Narjara Sâmya Rodrigues Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9102-1218>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: narjaraasmya@hotmail.com

Karollyne Soares de Melo Trindade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5216-3598>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: sdemello@live.com

Constantino Ferreira de Castro Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-3655>
Universidade Estácio de Sá, Brasil
E-mail: tantte142@hotmail.com

Camilla Menezes de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7895-3766>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: camilla_mec99@hotmail.com

Roberto Augusto Lopes Cajubá de Britto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1671-1822>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: robertoaugustopbh@hotmail.com

Juliana Pessoa Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1060-525X>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: julianapessoaferreira@gmail.com

Maria Clara Chaves Braga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9343-0525>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: mcchavessbraga@hotmail.com

Hanna Michelle Melo Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7537-7932>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: hannamichelleg@icloud.com

Rebeca Clery da Rocha Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5935-2826>
Faculdade Santa Marcelina, Brasil
E-mail: rebecaclery@gmail.com

Rebeca Machado Castro Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4680-5181>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: becacastro31@hotmail.com

Arthur da Rocha Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6212-9043>
Faculdade Santa Marcelina, Brasil
E-mail: arthurdarrochanogueira@gmail.com

Virna Maria Araujo de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6711-6839>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: virnaraujo1@hotmail.com

Lorena Barros Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-577X>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: lorena_dias11@hotmail.com

João Vítor Pacheco Florentino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-1609>
Universidade CEUMA, Brasil
E-mail: joaovpflorentino@gmail.com

Isabela Coelho Brito Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7697-4571>
Centro Universitário UniFacid, Brasil
E-mail: isabelacabriito@hotmail.com

Resumo

A Síndrome de Asherman (SA) é a obliteração parcial ou completa da cavidade uterina e/ou do canal cervical com sinéquias uterinas, resultando em amenorreia, infertilidade e perda recorrente da gravidez, que varia com a gravidade das lesões. O tratamento convencional é a adesiólise histeroscópica, cujo objetivo é remover as aderências intrauterinas e reconstruir a cavidade uterina. Um dos tratamentos alternativos, promissor e com alta taxa de sucesso, é baseado na

inoculação sistêmica ou intrauterina de células-tronco, as quais consistem em regenerar o tecido endometrial e reverter o dano. Dessa forma, o objetivo da seguinte revisão é analisar a eficácia da terapia baseada em células-tronco na Síndrome de Asherman. Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática que utilizou as plataformas PubMed, SciELO, Cochrane Library e LILACS como bases de dados para pesquisa de artigos científicos, com recorte temporal entre 2016 e 2022, na língua inglesa. De acordo com o mecanismo de busca, 6 resultados foram encontrados após os critérios de exclusão nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e LILACS. Constatou-se, portanto, que a terapia baseada em células-tronco é eficaz no tratamento da SA, visto que as células-tronco endometriais derivadas de células-tronco adultas autólogas possuem alto potencial angiogênico e podem regenerar um endométrio danificado, espessando o endométrio, retornando à menstruação e aumentando a taxa de gravidez e gestação protegida. No entanto, mais estudos devem ser realizados, a fim de garantir maior segurança às pacientes, visto que existem efeitos colaterais que podem ser prejudiciais, como a endometriose, hiperplasia endometrial e câncer endometrial.

Palavras-chave: Síndrome de Asherman; Células-tronco; Endométrio.

Abstract

Asherman Syndrome (AS) is the partial or complete obliteration of the uterine cavity and/or cervical canal with uterine synechiae, resulting in amenorrhea, infertility and recurrent pregnancy loss, which varies with the severity of the lesions. Conventional treatment is hysteroscopy adhesiolysis, which aims to remove intrauterine adhesions and reconstruct the uterine cavity. One of the promising alternative treatments with a high success rate is based on the systemic or intrauterine inoculation of stem cells, which consists of regenerating endometrial tissue and reversing the damage. Thus, the aim of the following review is to analyze the effectiveness of stem cell-based therapy in Asherman Syndrome. This is a systematic literature review that used the PubMed, SciELO, Cochrane Library and LILACS platforms as databases for researching scientific articles, with a time frame between 2016 and 2022, in English. According to the search engine, 6 results were found after the exclusion criteria in PubMed, Cochrane Library and LILACS databases. Therefore, stem cell-based therapy was found to be effective in the treatment of AS, as endometrial stem cells derived from autologous adult stem cells have a high angiogenic potential and can regenerate a damaged endometrium, thickening the endometrium, returning to menstruation and increasing the rate of pregnancy and protected pregnancy. However, further studies should be carried out in order to ensure greater safety for patients, as there are side effects that can be harmful, such as endometriosis, endometrial hyperplasia and endometrial cancer.

Keywords: Asherman's Syndrome; Stem cells; Endometrium.

1. Introdução

A Síndrome de Asherman (SA) é a obliteração parcial ou completa da cavidade uterina e/ou do canal cervical com aderências ou sinéquias uterinas, as quais resultam em amenorreia, infertilidade e perda recorrente da gravidez, que varia com a gravidade das lesões (Hou et al., 2019; Park et al., 2020; Singh et al., 2014). A prevalência da síndrome possui variação média de 13% e a etiologia mais comum é o trauma por curetagem uterina pós-parto em quase metade dos casos, além de abortos espontâneos, infecções, como a tuberculose e predisposição genética (Azizi et al., 2018; Jiang et al., 2021; Gao et al., 2021; Patrício, 2018).

O tratamento convencional para a SA é a adesiólise histeroscópica, cujo objetivo é remover as aderências intrauterinas e reconstruir a cavidade uterina. Além disso, a terapia hormonal é necessária para recuperar o revestimento uterino. No entanto, existe a chance de que as aderências sejam recorrentes, mesmo após a histeroscopia, dependendo da gravidade da doença. (Khan & Goldberg, 2018; Saribas et al., 2020; Zhao et al., 2020; Zhang et al., 2021).

Há complicações que ainda podem afetar uma paciente mesmo após uma gravidez bem-sucedida, como placentação anormal, parto prematuro, restrições de crescimento intrauterino (RCIU) e maior paridade cesárea. Atualmente, materiais antiadesivos, como gel de ácido hialurônico e balões intrauterinos, são utilizados após o procedimento a fim de prevenir a recorrência das aderências (Benor et al., 2020; Cil et al., 2020; Santamaria et al., 2016; Singh et al., 2020).

Sob outra perspectiva, existe um tratamento para a SA, ainda em fase de testes, mas que possui uma alta taxa de sucesso, o qual se baseia na inoculação sistêmica ou intrauterina de células-tronco capazes de regenerar o tecido endometrial e reverter o dano. As células-tronco adultas são células indiferenciadas raras com propriedades funcionais presentes na maioria dos tecidos

e órgãos adultos do corpo, com a função de reabastecer as células perdidas por *turnover* celular e danos teciduais (Gao et al., 2019; Singh et al., 2014; Liu et al., 2019).

A camada basal do endométrio também abriga essas células-tronco progenitoras que regeneram a camada funcional do endométrio. No entanto, existem outros tipos de células-tronco capazes de regenerar o endométrio, como as hematopoiéticas, derivadas do cordão umbilical e as não hematopoiéticas derivadas da medula óssea (MB), as quais são também recrutadas para o endométrio em resposta à lesão. Com base nesse papel das células-tronco na regeneração endometrial, casos refratários da síndrome podem potencialmente se beneficiar com a inoculação intraútero dessas células especializadas (Lv et al., 2021; Deane et al., 2013).

Dessa forma, o objetivo da seguinte revisão bibliográfica é analisar a eficácia da terapia baseada em células-tronco na Síndrome de Asherman.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, de natureza quantitativa, que utilizou as plataformas PubMed, Scientific Eletronic Library On-line (SciELO), Cochrane Library e LILACS como bases de dados para pesquisa dos artigos científicos. Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2016 a 2022, na língua inglesa, que abordavam sobre a análise da eficácia da terapia baseada em células-tronco na Síndrome de Asherman.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCs (Descritores em Saúde) e Medical Subject Headings (MeSH) no idioma inglês, como mostra o Quadro 1.

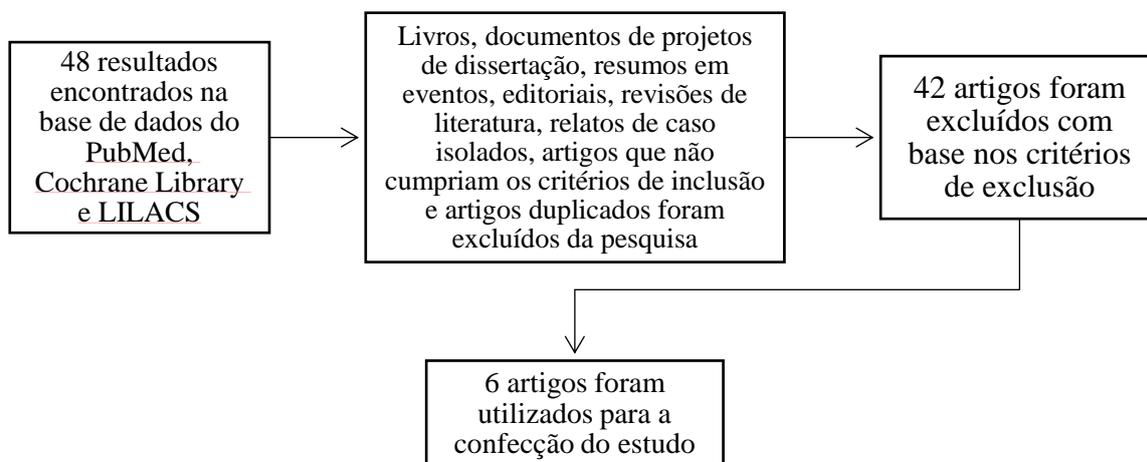
Quadro 1 – Estratégia de busca para o estudo.

("Asherman syndrome"[All Fields]) OR ("asherman s syndrome"[All Fields]) OR (asherman's syndrome[MeSH Terms]) AND ("cell therapy"[All Fields]) OR ("cell tissue based therapy"[MeSH Terms]) AND ("endometrium"[All Fields]) AND ("endometrium"[MeSH Terms])

Fonte: Autores (2022).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: Livros, documentos de projetos de dissertação, resumos em eventos, editoriais, relatos de caso isolados, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão e artigos duplicados, conforme a Figura 1.

Figura 1 – Sistematização da filtragem de artigos para confecção do estudo.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa dos artigos fundamentados nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, 48 foram encontrados resultados, sendo eles na base de dados PubMed, Cochrane Library e LILACS, com 0 na base SciELO. Dos 48 resultados obtidos, 42 foram excluídos com base nos critérios de exclusão para a pesquisa e, além disso, não abordavam de forma objetiva sobre o tema, sendo 6 artigos utilizados na confecção do estudo.

Todos os artigos escolhidos serão expostos no Quadro 2, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

Quadro 2 – Artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e LILACS.

TÍTULO	AUTOR, ANO	OBSERVAÇÕES
HYSTEROSCOPIC MANAGEMENT OF ASHERMAN'S SYNDROME	Khan et al. (2018)	O uso da terapia com células-tronco para ajudar a regenerar o endométrio mostrou-se recentemente promissor. Em um relatório, todas as 16 mulheres tratadas com infusões intravasculares uterinas de células-tronco derivadas da medula óssea (BDSC) tiveram retorno da menstruação após adesiólise. Ocorreram três gestações espontâneas e outras sete gestações com fertilização <i>in vitro</i> . Mais estudos com ensaios randomizados maiores ajudarão a estabelecer o papel do BDSC no tratamento da síndrome de Asherman.
STEM CELL THERAPY IN ASHERMAN SYNDROME AND THIN ENDOMETRIUM: STEM CELL-BASED THERAPY	Azizi et al. (2018)	Células-tronco adultas autólogas foram localizadas na cavidade endometrial sob condução de ultrassom após curetagem. Células-tronco angiogênicas endometriais derivadas de células-tronco adultas autólogas podem reproduzir endométrio danificado que não responde à terapia convencional para a síndrome de Asherman. A espessura do endométrio também aumentou.
AN UPDATE ON STEM CELL THERAPY FOR ASHERMAN SYNDROME	Benor et al. (2020)	As células-tronco envolvidas no reparo tecidual não se originam apenas do tecido lesado, mas também de outros órgãos, ademais, estas podem ser uma terapia para a síndrome de Asherman refratária ao tratamento convencional. Mais pesquisas são necessárias sobre o perfil de segurança e a eficácia a longo prazo para pacientes com SA.
UNRESPONSIVE THIN ENDOMETRIUM CAUSED BY ASHERMAN SYNDROME TREATED WITH UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS ON COLLAGEN SCAFFOLDS: A PILOT STUDY	Zhang et al. (2021)	Dezesseis pacientes completaram o estudo, não ocorrendo eventos adversos graves relacionados ao tratamento. A análise imuno-histoquímica mostrou aumento da densidade microarterial, indicando uma melhora na angiogênese endometrial, proliferação e resposta a hormônios. Em resumo, o transplante com arcabouço de colágeno/células-tronco mesenquimais do cordão umbilical é uma abordagem promissora e potencial para o tratamento de mulheres com endométrio fino irresponsivo, causado pela síndrome de Asherman.
ADULT STEM CELLS IN ENDOMETRIAL REGENERATION: MOLECULAR INSIGHTS AND CLINICAL APPLICATIONS	Lv et al. (2021)	Foi realizado um estudo piloto longitudinal e aprofundado no qual mulheres inférteis portadoras da síndrome que falharam em transplantes repetidos de embriões foram submetidas ao transplante subendometrial de células-tronco. O endométrio engrossou e a taxa de gravidez atingiu 79,31% (23/29). Além disso, a taxa de nascidos vivos após a transferência de embriões foi de 45,45%, e a taxa de gravidez continuada foi de 24,14%. Isso sugere que o transplante subendometrial de células-tronco pode aumentar significativamente a espessura do endométrio e melhorar muito os resultados da fertilização <i>in vitro</i> .
CELL-BASED THERAPY IN THIN ENDOMETRIUM AND ASHERMAN SYNDROME	Gharibeh et al. (2022)	Apesar dos avanços no campo da terapia celular, ainda existem grandes preocupações. Foi relatado que as células-tronco endometriais estão associadas à patogênese de endometriose, hiperplasia endometrial e câncer endometrial. Ademais, as células-tronco são capazes de estimular a angiogênese através da secreção do fator de crescimento, sendo necessário serem realizadas mais pesquisas para maximizar os potenciais de novas terapias emergentes.

Fonte: Autores (2022).

A Síndrome de Asherman (SA) é um distúrbio ginecológico descrito por Joseph Asherman, em 1948, marcado por aderências intrauterinas (sinéquias), causando uma obliteração parcial ou completa da cavidade uterina devido a uma destruição do endométrio, a qual muitas vezes leva à infertilidade ou abortamentos recorrentes, dor pélvica crônica, irregularidades menstruais, como amenorreia secundária ou dismenorreia. Os fatores de risco mais comuns incluem curetagem uterina pós-aborto ou pós-parto, infecção, miomectomia e histeroscopia, ou seja, procedimentos que atacam a camada basal endometrial (Benor et al., 2020).

A etiologia das aderências intrauterinas se deva à fibrose das paredes uterinas opostas após a destruição catastrófica da camada endometrial do basal, com perda do controle da deposição de matriz extracelular (MEC) e fibras de colágeno tipo I, III, V e VI. O estroma, dessa forma, é substituído por tecido fibroso e as glândulas são substituídas por epitélio cubo-colunar inativo. Os miofibroblastos, que são ativados pelo FCTC (fator de crescimento do tecido conjuntivo) via TGF- β , são altamente

metabolicamente ativos e expressam actina muscular α -lisa (SMA), envolvida diretamente na produção de MEC. Portanto, uma cascata é ativada, levando à interrupção da regeneração endometrial (Benor et al., 2020).

As células-tronco são células indiferenciadas ou parcialmente diferenciadas com o potencial de se diferenciar em células mais maduras e se auto-replicar em células filhas. Eles devem sua capacidade regenerativa à atividade da telomerase. Além de seu potencial de diferenciação e clonogenicidade, as células-tronco são definidas pela capacidade de serem cultivadas a longo prazo, através dos marcadores de superfície celular e capacidade de reconstrução *in vivo* (Khan, 2018; Benor et al., 2020; Qiaoying Lv, 2021).

Ademais, existem dois tipos de células-tronco: embrionárias, originárias de blastocistos, e células-tronco adultas, localizadas em tecidos regeneradores. As células-tronco embrionárias são altamente proliferativas, mas também tumorigênicas. As células-tronco adultas, no entanto, têm um baixo potencial maligno e, portanto, são do tipo usado para terapia celular. Dessa forma, estudos têm demonstrado que a terapia para a SA à base de células-tronco tem mostrado resultados surpreendentes (Khan et al., 2018; Benor et al., 2020; Lv et al., 2021).

No estudo descrito por Khan (2018), das 16 mulheres tratadas com infusões intravasculares uterinas de células-tronco derivadas da medula óssea (BDSC), 100% obtiveram retorno da menstruação após a adesiólise. Ademais, ocorreram três gestações espontâneas e outras sete gestações com fertilização *in vitro*. Desse modo, observa-se que o uso da terapia com células-tronco para regenerar o endométrio mostrou-se promissor e é capaz de reverter a infertilidade de muitas mulheres. Sob outra perspectiva, mais estudos por meio de ensaios randomizados maiores devem ser realizados, a fim de ajudarem a estabelecer o papel do BDSC no tratamento da SA.

Já Azizi (2018), em seu estudo, demonstraram que células-tronco endometriais derivadas de células-tronco adultas autólogas, após serem localizadas na cavidade endometrial sob condução após curetagem, possuem alto potencial angiogênico e podem reproduzir endométrio danificado que não responde à terapia convencional, no caso a histeroscopia. Em resumo, foi evidenciado que o transplante de diferentes células-tronco com uma fonte diversificada na zona endometrial teve efeitos no endométrio, como declínio da área fibrótica, aumento do número de glândulas, angiogênese estimulada, aumento da espessura do endométrio, melhor construção tecidual formada, gestação protegida e melhora da taxa de gravidez, concluindo os inúmeros benefícios da terapia à base de células-tronco.

Por outro lado, Benor et al. (2020), evidenciaram que as células-tronco envolvidas no reparo tecidual não se originam apenas do tecido lesado, mas também de outros órgãos. Células-tronco menos diferenciadas podem ser mais eficazes do que as mais diferenciadas na regeneração do endométrio e, além disso, a administração sistêmica de células-tronco pode ter um efeito ainda maior no recrutamento para o local lesado do que a administração local, inibindo as cicatrizes patológicas e, conseqüentemente, trazendo melhores resultados no tratamento da síndrome. No entanto, mais pesquisas são necessárias sobre o perfil de segurança e a eficácia a longo prazo para pacientes com SA, por tratar-se de uma terapia muito recente.

Segundo Zhang et al. (2021), foram incluídas 16 pacientes, sem eventos adversos graves relacionados ao tratamento, o qual consistia em um arcabouço de colágeno e células-tronco mesenquimais do cordão umbilical. Após três meses de tratamento, a espessura média endometrial aumentou de $4,08 \pm 0,26$ mm para $5,87 \pm 0,77$ mm ($P < 0,001$), com grande significância estatística para o desenvolvimento endometrial. Três das 15 pacientes após a transferência congelada de embriões engravidaram, das quais 2 deram à luz com sucesso e 1 teve um aborto espontâneo na 25ª semana de gestação.

Além disso, Zhang et al. (2021) evidenciou que uma das 2 pacientes sem transferência congelada de embriões teve uma gravidez natural e deu à luz normalmente após o transplante. A análise imuno-histoquímica mostrou aumento da densidade microarterial, expressão regulada positivamente de Ki67, receptor de estrogênio alfa e receptor de progesterona, indicando uma melhora na angiogênese endometrial, proliferação e resposta surpreendente a hormônios. Dessa forma, observou-se que a terapia celular foi eficaz para a regeneração do tecido endometrial e conseqüente adaptabilidade para a gestação.

Na pesquisa de Qiaoying Lv et al. (2021), foi realizado um estudo piloto longitudinal e aprofundado no qual mulheres inférteis portadoras da síndrome que falharam em transplantes repetidos de embriões foram submetidas ao transplante subendometrial de células-tronco. O endométrio engrossou de $5,2 \pm 1,24$ mm antes do tratamento para $9,93 \pm 0,77$ mm após ($p = 0,000$), de alta significância estatística, e a taxa de gravidez atingiu 79,31% (23/29). Além disso, a taxa de nascidos vivos após a transferência de embriões foi de 45,45% (22/10), e a taxa de gravidez continuada foi de 24,14% (29/7). Isso sugere que o transplante subendometrial de células-tronco pode aumentar significativamente a espessura do endométrio e melhorar muito os resultados da fertilização in vitro. Por outro lado, ainda há uma escassez de pesquisas sobre o reparo do endométrio danificado após a reversão de um tumor ginecológico atualmente, especialmente para o câncer de endométrio, por isso, mais pesquisas são necessárias para garantir a segurança da terapia às pacientes portadoras da síndrome de Asherman.

Assim como Lv et al. (2021), Gharibeh et al. (2022) também se preocupam em relação aos efeitos colaterais causados pela terapia baseada em células-tronco na Síndrome de Asherman, visto que há relatos de que as células-tronco endometriais estão associadas à patogênese de endometriose, hiperplasia endometrial e câncer endometrial. Além disso, as células-tronco são capazes de estimular a angiogênese através da secreção do fator de crescimento, ou seja, é formado um *pool* favorável ao crescimento tumoral e conseqüente metastatização, sendo necessários mais estudos para maximizar os potenciais de novas terapias emergentes.

4. Conclusão

De acordo com as literaturas analisadas, tornou-se perceptível que a terapia baseada em células-tronco é eficaz no tratamento da Síndrome de Asherman. Foi observado que células-tronco endometriais derivadas de células-tronco adultas autólogas possuem alto potencial angiogênico e podem regenerar um endométrio danificado. Foi visto ainda espessamento endometrial, retorno da menstruação, aumento da taxa de gravidez e gestação protegida em diversas mulheres participantes dos estudos.

Por outro lado, existem efeitos colaterais indesejados, como a endometriose, desenvolvimento do câncer de endométrio e hiperplasia endometrial, sendo necessário um refinamento nos estudos, a fim de eliminar esses fatores e garantir o máximo de segurança às pacientes portadoras da síndrome, visto que essa terapia ainda está longe de ser acessível à população, estando ainda em fases de teste e sem a aprovação final para o mercado.

Assim, é mister que mais estudos a respeito da terapia baseada em células-tronco na Síndrome de Asherman devam ser realizados, por meio do envolvimento de pacientes em ensaios clínicos randomizados e duplos-cegos, além de meta-análises e revisões sistemáticas, visto que existem poucos estudos a respeito sobre um assunto de grande importância científica.

Referências

- Azizi, R., Aghebati-Maleki, L., Nouri, M., Marofi, F., Negargar, S., & Yousefi, M. (2018). Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: Stem cell-based therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *102*, 333-343.
- Benor, A., Gay, S., & DeCherney, A. (2020). An update on stem cell therapy for Asherman syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *37*(7), 1511-1529.
- Çil, N., Yaka, M., Ünal, M. S., Dodurga, Y., Tan, S., Seçme, M., & Mete, G. A. (2020). Adipose derived mesenchymal stem cell treatment in experimental asherman syndrome induced rats. *Molecular Biology Reports*, *47*(6), 4541-4552.
- Deane, J. A., Gualano, R. C., & Gargett, C. E. (2013). Regenerating endometrium from stem/progenitor cells: is it abnormal in endometriosis, Asherman's syndrome and infertility? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, *25*(3), 193-200.
- Gao, L., Huang, Z., Lin, H., Tian, Y., Li, P., & Lin, S. (2019). Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) restore functional endometrium in the rat model for severe Asherman syndrome. *Reproductive Sciences*, *26*(3), 436-444.
- Gao, Y., Wu, G., Xu, Y., Zhao, D., & Zheng, L. (2021). Stem Cell-Based Therapy for Asherman Syndrome: Promises and Challenges. *Cell Transplantation*, *30*, 09636897211020734.

- Gharibeh, N., Aghebati-Maleki, L., Madani, J., Pourakbari, R., Yousefi, M., & Ahmadian Heris, J. (2022). Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 1-13.
- Hou, X., Liu, Y., Streuli, I., Dällenbach, P., Dubuisson, J., Ansaldi, Y., & Pluchino, N. (2019). Endometrial regeneration in Asherman's syndrome: clinical and translational evidence of stem cell therapies. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 14(6), 454-459.
- Jiang, X., Li, X., Fei, X., Shen, J., Chen, J., Guo, M., & Li, Y. (2021). Endometrial membrane organoids from human embryonic stem cell combined with the 3D Matrigel for endometrium regeneration in asherman syndrome. *Bioactive materials*, 6(11), 3935-3946.
- Khan, Z., & Goldberg, J. M. (2018). Hysteroscopic management of Asherman's syndrome. *Journal of minimally invasive gynecology*, 25(2), 218-228.
- Liu, F., Hu, S., Yang, H., Li, Z., Huang, K., Su, T., & Cheng, K. (2019). Hyaluronic acid hydrogel integrated with mesenchymal stem cell-secretome to treat endometrial injury in a rat model of Asherman's syndrome. *Advanced healthcare materials*, 8(14), 1900411.
- Lv, Q., Wang, L., Luo, X., & Chen, X. (2021). Adult stem cells in endometrial regeneration: Molecular insights and clinical applications. *Molecular Reproduction and Development*, 88(6), 379-394.
- Park, M., Hong, S. H., Park, S. H., Kim, Y. S., Yang, S. C., Kim, H. R., & Song, H. (2020). Perivascular stem cell-derived Cyclophilin A improves uterine environment with Asherman's syndrome via HIF1 α -dependent angiogenesis. *Molecular Therapy*, 28(8), 1818-1832.
- Patrício, J. N. A. (2018). *Síndrome de Asherman: novas perspectivas terapêuticas* (Doctoral dissertation).
- Santamaria, X., Cabanillas, S., Cervelló, I., Arbona, C., Raga, F., Ferro, J., & Simón, C. (2016). Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Human Reproduction*, 31(5), 1087-1096.
- Saribas, G. S., Ozogul, C., Tiryaki, M., Pinarli, F. A., & Kilic, S. H. (2020). Effects of uterus derived mesenchymal stem cells and their exosomes on Asherman's syndrome. *Acta Histochemica*, 122(1), 151465.
- Singh, N., Mohanty, S., Seth, T., Shankar, M., Bhaskaran, S. e Dharmendra, S. (2014). Transplante autólogo de células-tronco na síndrome de Asherman refratária: Uma nova terapia baseada em células. *Journal of human reproductive sciences*, 7(2), 93-98. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.138864>
- Singh, N., Shekhar, B., Mohanty, S., Kumar, S., Seth, T., & Girish, B. (2020). Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Therapy for Asherman's Syndrome and Endometrial Atrophy: A 5-Year Follow-up Study. *Journal of human reproductive sciences*, 13(1), 31-37.
- Zhang, Y., Shi, L., Lin, X., Zhou, F., Xin, L., Xu, W., & Zhang, S. (2021). Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: a pilot study. *Stem cell research & therapy*, 12(1), 1-14.
- Zhao, Y., Luo, Q., Zhang, X., Qin, Y., Hao, J., Kong, D., & Wang, H. (2020). Clinical Efficacy and Safety of Stem Cell-Based Therapy in Treating Asherman Syndrome: A System Review and Meta-Analysis. *Stem cells international*, 2020.