

RECEPTIVIDADE ENDOMETRIAL E DESFECHOS REPRODUTIVOS: UMA ABORDAGEM MOLECULAR DO TESTE ERA

ENDOMETRIAL RECEPTIVITY AND REPRODUCTIVE OUTCOMES: A MOLECULAR APPROACH TO THE ERA TEST

Maria Eduarda Duque Estrada Meyer do Couto¹; Natália de Souza Silva¹; Taís Lucena de Lima Ribeiro¹; Mariana Oliva Cardial^{2,3,4}; Tamara Silva^{5,6}; Gabriella Oliveira Alves Moreira de Carvalho^{7,8,9}.

1. Discente de graduação de Biomedicina Universidade do Grande Rio (Afya UNIGRANRIO), Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil; 2. Acadêmico(a) do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (PPG Biotrans), Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil; 3. Laboratório de Genética, Universidade do Grande Rio/Afya, Brasil; 4. Laboratório de Genética Humana, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil; 5. Professora do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS), Rio de Janeiro, Brasil; 6. Pesquisadora do Laboratório de Genética - Universidade do Grande Rio (Afya UNIGRANRIO), Rio de Janeiro, Brasil; 7. Pós doutorada do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS), Rio de Janeiro, Brasil; 8. Preceptora do Laboratório de Genética - Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO Afya), Rio de Janeiro, Brasil; 9. Professora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Biológicas e Saúde, Departamento de Farmácia, Rio de Janeiro, Brasil.

E-mail do autor correspondente: gabriellacarvalho_15@yahoo.com.br

Eixo Temático: 1 - Saúde

RESUMO

A infertilidade constitui importante problema de saúde pública, e a falha de implantação embrionária permanece como um dos principais desafios da Reprodução Humana Assistida (RHA), mesmo após a transferência de embriões com boa qualidade. Este estudo teve como objetivo analisar as contribuições do Teste de Receptividade Endometrial (Endometrial Receptivity Analysis – ERA) para a identificação da janela de implantação, a personalização da transferência embrionária e suas implicações nos desfechos da RHA. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa baseada em estudos sobre receptividade endometrial, expressão gênica e técnicas de biologia molecular aplicadas ao teste ERA. Os resultados demonstram que a avaliação do perfil transcriptômico do endométrio permite identificar biomarcadores associados ao período de maior receptividade e favorecer a individualização do momento da transferência embrionária. *Microarray* e Sequenciamento de Nova Geração (NGS) são capazes de identificar perfis de expressão relacionados à receptividade, destacando-se o NGS pela maior sensibilidade. O teste ERA apresenta-se como ferramenta promissora, porém sua aplicação clínica ainda necessita de maior padronização metodológica e evidências robustas sobre o impacto nos desfechos reprodutivos.

Palavras-chave: Infertilidade; receptividade endometrial; fertilização *in vitro*; técnicas de reprodução assistida; janela de implantação.

ABSTRACT

Infertility is an important public health problem, and embryonic implantation failure remains one of the main challenges of Assisted Human Reproduction (RHA), even after the transfer of embryos with good quality. This study aimed to analyze the contributions of the Endometrial Receptivity Analysis (ERA) to the identification of the implantation window, the personalization of embryo transfer and its implications for RHA outcomes. This is a narrative literature review based on studies on endometrial receptivity, gene expression and molecular biology techniques applied to the ERA test. The results demonstrate that the evaluation of the transcriptomic profile of the endometrium allows the identification of biomarkers associated with the period of greatest receptivity and favors the individualization of the moment of embryo transfer. Microarray and Next Generation Sequencing (NGS) are able to identify expression profiles related to receptivity, with NGS standing out for its higher sensitivity. The ERA test is a promising tool, but its clinical application still needs greater methodological standardization and robust evidence on the impact on reproductive outcomes.

Keywords: Infertility; endometrial receptivity; *in vitro* fertilization; assisted reproduction techniques; implantation window.

INTRODUÇÃO

A dificuldade de gerar filhos constitui relevante problema de saúde pública mundial, atingindo indivíduos e casais em idade reprodutiva e produzindo repercussões emocionais, sociais e econômicas.^{1,2} Na reprodução humana assistida (RHA), mesmo a transferência de embriões com adequada qualidade morfológica e genética pode apresentar insucesso por diferentes fatores.³

No Brasil, houve crescimento dos ciclos de fertilização *in vitro* (FIV), embora o acesso à RHA permaneça limitado pela concentração dos serviços especializados, pela distribuição desigual entre regiões e pelos custos elevados.^{4,5} A FIV constitui tratamento de alta complexidade e a necessidade de múltiplos ciclos reforça a importância de estratégias capazes de otimizar a implantação embrionária.⁵

As técnicas de RHA são procedimentos destinados a auxiliar os desfechos reprodutivos positivos e tiveram marco histórico com o nascimento do primeiro bebê proveniente de FIV, em 1978.⁶ Na FIV, a transferência embrionária é etapa decisiva. Após o pico de hormônio luteinizante (LH) e a ovulação, a progesterona promove a transição para a fase secretora, estabelecendo a Janela de Implantação (JI), período de maior receptividade e de interação entre embrião e endométrio.⁷⁻⁹

Entretanto, durante esse processo, falha de implantação recorrentes (FIR) podem acontecer e são caracterizadas pela ausência sequencial de implantação, após quatro ou mais transferências de embriões de boa qualidade.¹⁰ A JI pode variar entre pacientes e entre ciclos da mesma mulher, influenciada por fatores hormonais e individuais.¹¹ Nesse contexto, foram desenvolvidos testes baseados na expressão gênica para individualizar o período ideal de transferência.⁹

O Teste ERA avalia o perfil de expressão de genes associados à receptividade endometrial. A partir de biópsia endometrial, o material é submetido a análise transcriptômica por Microarray ou NGS e comparado por algoritmo computacional a padrões previamente estabelecidos, classificando o endométrio como receptivo, pré-receptivo ou pós-receptivo.^{12,13} Os genes avaliados participam de processos como adesão celular, resposta imune, remodelamento da matriz extracelular, comunicação embrião-endométrio e resposta hormonal e inflamatória.¹⁴ Estudos pioneiros identificaram 238 genes associados à receptividade por Microarray, posteriormente refinados para um painel específico utilizado na prática clínica.^{15,16}

Devido a importância da compressão da JI, esta revisão tem o objetivo de analisar as contribuições do Teste ERA para a identificar a JI, personalização dos tratamentos e suas implicações nos desfechos da RHA. Dessa forma, o presente trabalho apresenta os principais genes expressos na fase de endométrio receptivo, compara as tecnologias de Microarray e Sequenciamento de Nova Geração (NGS) empregadas no ERA, e resalta benefícios e lacunas relacionados à análise dos dados resultantes dessas tecnologias.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e ScienceDirect. Foram considerados elegíveis artigos publicados entre 2010 e 2025, relacionados ao tema central do estudo, com prioridade para produções originais publicadas em inglês e português. Foram excluídos artigos que não apresentavam relação direta com o tema, publicações anteriores a 2010 e estudos experimentais realizados exclusivamente em modelos animais.

A estratégia de busca foi conduzida utilizando descritores em inglês e português, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Em inglês, foram empregadas as combinações (Endometrial Receptivity Analysis OR ERA) AND (recurrent implantation failure OR infertility) e (Endometrial Receptivity Analysis OR ERA) AND (microarray OR NGS OR next generation sequencing OR RNA-seq). Em português, foram utilizados os termos correspondentes: (Análise de Receptividade Endometrial OR ERA) AND (falha de implantação recorrente OR infertilidade) e (Análise de Receptividade Endometrial OR ERA) AND (microarray OR NGS OR sequenciamento de nova geração OR RNA-seq).

RESULTADOS

Durante a JI, observou-se aumento da expressão de genes como *LIF*, *HOXA10*, *HOXA11*, *PAEP* e *GPX3*, relacionados à comunicação entre embrião e endométrio e ao estabelecimento da receptividade.^{15,17-19} Alterações nesses perfis transcriptômicos podem estar associadas às FIR, inclusive em pacientes que receberam embriões de adequada qualidade morfológica e genética.¹⁰ O Teste ERA pode identificar deslocamentos da JI ao classificar o endométrio como pré-receptivo, receptivo ou pós-receptivo.¹²

Entre os genes relacionados ao perfil não receptivo, *ESR1* está associado à ação estrogênica; *PRL* e *IGFBP-1* à decidualização e diferenciação endometrial.²⁰⁻²² Entre os genes relacionados à receptividade encontram-se *GPX3*, *PAEP*, *SPP1*, *DKK1*, *LIF*, *CXCL14*, *SI00P*, *LAMB3*, *MAOA*, *IL-15* e *GADD45A*.

Microarray e NGS identificam assinaturas transcriptômicas relacionadas à receptividade, mas apresentam diferenças. O *Microarray* utiliza hibridização de cDNA a sondas específicas e avalia painel previamente definido; o NGS permite avaliar o transcriptoma de forma mais ampla, com maior sensibilidade, quantificação e possibilidade de identificação de novos genes, isoformas e transcritos.^{23,24}

No *Microarray*, o RNA é isolado, convertido em cDNA, marcado, hibridizado, lavado, escaneado e submetido à análise. No NGS, o RNA é isolado, convertido em cDNA, fragmentado, preparado em biblioteca, sequenciado e analisado por bioinformática.^{25,26} O NGS demonstrou maior precisão na quantificação gênica e possibilidade de identificar novos biomarcadores, embora apresente maior custo e complexidade bioinformática.^{16,3}

DISCUSSÃO

Os resultados indicam que a receptividade endometrial apresenta caráter molecular e multifatorial, e que a identificação da JI pode contribuir para a individualização da transferência embrionária. Em ciclos artificiais, estrogênio e progesterona exógenos podem ser utilizados para mimetizar o ciclo natural e favorecer o estabelecimento da janela de implantação. Quando o resultado do ERA é receptivo, a transferência é realizada nas mesmas condições do teste; resultados pré-receptivos ou pós-receptivos indicam deslocamento da janela e podem levar à personalização do momento da transferência ou à realização de nova biópsia, conforme a interpretação descrita no trabalho.²⁷

Microarray possui validação histórica e utilidade na determinação da JI, enquanto o NGS apresenta maior amplitude de análise, sensibilidade e capacidade de identificar novos biomarcadores. Assim, o NGS demonstra maior potencial para aplicações futuras em medicina personalizada, embora exija maior complexidade analítica e apresente limitações relacionadas a custos.^{16,3} O armazenamento e transporte das amostras são semelhantes: recomenda-se armazenamento em microtubos com solução estabilizadora de RNA a 4–8 °C por pelo menos quatro horas antes do transporte, com liberação dos resultados em aproximadamente duas a três semanas.²⁸

Apesar do potencial das tecnologias, não foram encontrados estudos que apresentassem individualmente os custos das técnicas com precisão, impossibilitando comparação comercial. Além disso, a biópsia endometrial pode sofrer influência da heterogeneidade celular, pois as proporções de células epiteliais e estromais variam ao

longo do ciclo, fazendo com que nem todas as alterações de expressão estejam necessariamente relacionadas à receptividade.²⁹

A aplicabilidade clínica do ERA permanece controversa. Estudos indicam que a personalização da transferência baseada na receptividade nem sempre aumenta significativamente as taxas de implantação ou gravidez clínica em comparação aos protocolos convencionais.^{30,31} Portanto, embora a transcriptômica possa identificar deslocamentos da JI, permanecem necessárias pesquisas mais robustas, incluindo ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas de alta qualidade, para estabelecer seu impacto sobre os desfechos reprodutivos.

CONCLUSÃO

A infertilidade apresenta crescente relevância médica e epidemiológica, e o Teste ERA constitui uma tecnologia promissora para auxiliar na identificação da Janela de Implantação e na individualização dos tratamentos de RHA. A análise transcriptômica evidencia maior expressão de genes como *GPX3*, *LIF*, *HOXA10*, *HOXA11* e *PAEP* durante o período de receptividade. Entre as tecnologias disponíveis, o NGS utilizando RNA-seq destaca-se pela sensibilidade, precisão e amplitude de identificação, enquanto o Microarray permanece relevante pela validação histórica e aplicabilidade. Entretanto, o ERA ainda necessita de padronização metodológica e de maior validação quanto ao impacto nos desfechos reprodutivos. Ambas as técnicas apresentam vantagens e limitações, e sua escolha deve considerar o objetivo e o contexto clínico de cada paciente, com participação de profissional treinado para interpretação dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Faria A, Filipe F, Nogueira J, Santos AP, Tavares M. Necessidades de casais em tratamento de fertilidade. *Rev Port Investig Comport Soc.* 2024;10(2):1-17. doi:10.31211/rpics.2024.10.2.331.
2. Fiorino L, Toribio PPC. Impacto da infertilidade na saúde mental: uma revisão narrativa com enfoque psiquiátrico. *Rev FT.* 2026;30(155). doi:10.69849/revistaft/dt10202602251424.
3. Liu Y, Wang Y, Zhang L, Tang Y, Hong Y, Liu M, et al. Decrypting spatiotemporal code of human endometrial receptivity. *Nat Commun.* 2026;17:801. doi:10.1038/s41467-025-67492-z.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). 14º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões: SisEmbrio [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2022.
5. Entringer AP, Sequeira ALT, Russomano F, Sydrônio K, Nogueira CO, Gomes MASM, et al. Análise de custo de um centro de reprodução humana assistida no Sistema Único de Saúde. *Physis.* 2023;33:e33080. doi:10.1590/S0103-7331202333080.

6. Tenchov R, Zhou QA. Assisted reproductive technology: a ray of hope for infertility. *ACS Omega*. 2025;10(22):22347-65. doi:10.1021/acsomega.5c01643.
7. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149-79. doi:10.1152/physrev.00031.2019.
8. Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, menstrual cycle. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Updated 2024 Sep 27.
9. Marzanati D, Ranucci F, Pagliardini L, Vanni VS, Barberis N, Papaleo E, et al. Endometrial receptivity profiled through transcriptomic analysis of uterine fluid extracellular vesicles using systems biology and Bayesian modeling for pregnancy prediction. *Sci Rep*. 2025;15:35634. doi:10.1038/s41598-025-19633-z.
10. Moustafa S, Young SL. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-208. doi:10.12688/f1000research.22403.1.
11. Lessey BA. Adhesion molecules and implantation. *J Reprod Immunol*. 2002;55(1-2):101-12. doi:10.1016/S0165-0378(01)00139-5.
12. Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C, Cuzzi J, Simon C. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(2):hoab011. doi:10.1093/hropen/hoab011.
13. Blanco-Breindel MF, Singh M, Kahn J. Endometrial receptivity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Updated 2023 Jun 7.
14. Altmäe S, Koel M, Vösa U, Adler P, Suhorutšenko M, Laisk-Podar T, et al. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. *Sci Rep*. 2017;7:10077. doi:10.1038/s41598-017-10098-3.
15. Díaz-Gimeno P, Horcujadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril*. 2011;95(1):50-60.e15. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.04.063.
16. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2013;100(3):818-24. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.05.004.
17. Allegra A, Marino A, Caballero Peregrin P, Lama A, García-Segovia A, Forte GI, et al. Endometrial expression of selected genes in patients achieving pregnancy spontaneously or after ICSI and patients failing at least two ICSI cycles. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(5):481-91. doi:10.1016/j.rbmo.2012.07.019.
18. Basatvat S, Russell JM, Saare M, Thurston LM, Salumets A, Fazeli A. Potential innate immunity-related markers of endometrial receptivity and recurrent implantation failure (RIF). *Reprod Biol*. 2021;21(4):100569. doi:10.1016/j.repbio.2021.100569.
19. Bi Y, Huang W, Yuan L, Chen S, Liao S, Fu X, et al. HOXA10 improves endometrial receptivity by upregulating E-cadherin. *Biol Reprod*. 2022;106(5):992-9. doi:10.1093/biolre/ioac007.
20. Winuthayanon W, Lierz SL, Delarosa KC, Sampels SR, Donoghue LJ, Hewitt SC, et al. Juxtacrine activity of estrogen receptor α in uterine stromal cells is necessary for estrogen-

- induced epithelial cell proliferation. *Sci Rep.* 2017;7:8377. doi:10.1038/s41598-017-07728-1.
21. Tamura I, Asada H, Maekawa R, Tanabe M, Lee L, Taketani T, et al. Induction of IGFBP-1 expression by cAMP is associated with histone acetylation status of the promoter region in human endometrial stromal cells. *Endocrinology.* 2012;153(11):5612-21. doi:10.1210/en.2012-1420.
 22. Berkhout RP, Lambalk CB, Repping S, Hamer G, Mastenbroek S. Premature expression of the decidualization marker prolactin is associated with repeated implantation failure. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(4):360-4. doi:10.1080/09513590.2019.1650344.
 23. Zhang S, Lin H, Kong S, Wang S, Wang H, Wang H, et al. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med.* 2013;34(5):939-80. doi:10.1016/j.mam.2012.12.011.
 24. Stark R, Grzelak M, Hadfield J. RNA sequencing: the teenage years. *Nat Rev Genet.* 2019;20(11):631-56. doi:10.1038/s41576-019-0150-2.
 25. Scitable. Microarray [Internet]. Nature Education; 2014.
 26. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med.* 2019;16(1):4-10. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055.
 27. IGENOMIX BRASIL. Manual EndomeTRIO: Uma visão completa da saúde endometrial. Igenomix, 2024.
 28. MAZIOTIS, E. et al. Commercially Available Molecular Approaches to Evaluate Endometrial Receptivity: A Systematic Review and Critical Analysis of the Literature. *Diagnostics*, v. 12, n. 11, p. 2611, 2022.
 29. SUHORUTSHENKO, M. et al. Endometrial receptivity revisited: endometrial transcriptome adjusted for tissue cellular heterogeneity. *Human Reproduction*, v. 33, n. 11, p. 2074–2086, 2018.
 30. SIMÓN, C. et al. A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized embryo transfer with frozen and fresh embryo transfer in recurrent implantation failure. *Fertility and Sterility*, 2020.
 31. DOYLE, J. O.; RICHTER, K. S. Endometrial receptivity testing: current evidence and clinical implications. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, v. 34, n. 3, p. 147-153, 2022.