

PRINCIPAIS TERAPIAS IMUNOMODULADORAS UTILIZADAS NA FALHA RECORRENTE DE IMPLANTAÇÃO (FRI)

MAIN IMMUNOMODULATIVE THERAPIES USED IN RECURRENT IMPLANTATION FAILURE (RIF)

¹NUNES, Ana Beatriz Silva; ²GATTI, Luciano Lobo; ³SILVA, Douglas Fernandes.

^{1a3} Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: A falha recorrente de implantação (FRI) constitui um desafio relevante na medicina reprodutiva, com fatores imunológicos desempenhando papel central na receptividade endometrial e no sucesso da gestação. Entre as abordagens terapêuticas, destacam-se a imunoglobulina intravenosa (IVIG) e os intralipídios, voltadas à modulação da resposta imunológica materna em pacientes com perfis imunológicos alterados. **MATERIAL E MÉTODOS:** Este estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, com busca nas bases PubMed e SciELO entre fevereiro e maio de 2025. Foram incluídos artigos em inglês que abordassem as principais terapias imunomoduladoras utilizadas na FRI, focando especialmente a IVIG e os intralipídios, seus efeitos sobre células NK, citocinas inflamatórias e resultados clínicos em reprodução assistida. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A análise demonstrou que a IVIG e os intralipídios podem melhorar a taxa de implantação e de nascidos vivos em subgrupos específicos de pacientes, sobretudo aqueles com elevação de células NK ou desequilíbrios no perfil de citocinas. Entretanto, a falta de padronização nos protocolos terapêuticos e critérios de indicação limita a aplicação clínica ampla. Ensaios clínicos rigorosos e avaliação imunológica prévia são essenciais para maximizar a eficácia e a segurança dessas terapias. A atuação do biomédico na equipe multidisciplinar contribui para estratégias individualizadas baseadas em evidências. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** O avanço da imunologia reprodutiva, aliado a diagnósticos precisos e terapias imunomoduladoras direcionadas, pode contribuir para avanços futuros na medicina reprodutiva, destacando a importância da abordagem multidisciplinar e da atuação ética e técnica dos profissionais de saúde.

Palavras-chave: falha recorrente de implantação; imunoterapia; imunoglobulina intravenosa; intralipídios; reprodução assistida.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Recurrent implantation failure (RIF) constitutes a significant challenge in reproductive medicine, with immunological factors playing a central role in endometrial receptivity and pregnancy success. Therapeutic approaches include intravenous immunoglobulin (IVIG) and intralipids, aimed at modulating the maternal immune response in patients with altered immunological profiles. **MATERIALS AND METHODS:** This study consisted of an integrative literature review, searching the PubMed and SciELO databases between February and May 2025. Articles in English that addressed the main immunomodulatory therapies used in RIF were included, with a particular focus on IVIG and intralipids, their effects on NK cells, inflammatory cytokines, and clinical outcomes in assisted reproduction. **RESULTS AND DISCUSSION:** The analysis demonstrated that IVIG and Intralipids can improve implantation and live birth rates in specific patient subgroups, particularly those with elevated NK cell counts or cytokine profile imbalances. However, the lack of standardization in therapeutic protocols and indication criteria limits widespread clinical application. Rigorous clinical trials and prior immunological evaluation are essential to maximize the efficacy and safety of these therapies. The role of biomedical professionals in the multidisciplinary team contributes to individualized, evidence-based strategies. **FINAL CONSIDERATIONS:** Advances in reproductive immunology, combined with accurate diagnoses and targeted immunomodulatory therapies, can contribute to future progress in reproductive medicine, highlighting the importance of a multidisciplinary approach and the ethical and technical expertise of healthcare professionals.

Keywords: recurrent implantation failure; immunotherapy; intravenous immunoglobulin; intralipids, assisted reproduction.

INTRODUÇÃO

A falha recorrente de implantação (FRI) representa um desafio significativo na medicina reprodutiva, afetando diretamente a resiliência de muitos casais. Essa condição compromete aqueles que buscam a gestação por meio da fertilização in vitro (FIV). Para compreender a FRI, é necessário interpretar a implantação embrionária como um processo complexo, que exige interação harmoniosa entre o embrião e o endométrio materno (Wang *et al.*, 2023).

De maneira geral, a FRI é definida pela ausência de gestação clínica após a transferência de múltiplos embriões de boa qualidade em ciclos consecutivos de FIV (Ma J; Gao W; Li D, 2023). As causas dessa condição são diversas, incluindo fatores embrionários, endometriais e, cada vez mais, aspectos relacionados à imunologia reprodutiva. Nesse contexto, a atuação do biomédico torna-se essencial. Segundo o Conselho Regional de Biomedicina 5º Região (CRBM5), o biomédico especialista em reprodução assistida desempenha papel fundamental na investigação e monitoramento desses fatores.

A implantação embrionária ocorre por meio de uma sequência de eventos rigorosamente coordenados, nos quais endométrio e embrião devem apresentar perfeita sincronia. A falha repetida dessa comunicação, mesmo com embriões de boa qualidade, caracteriza a FRI. Esta condição é classificada como ausência de gestação clínica após, pelo menos, três ciclos de FIV com transferência de múltiplos embriões morfolologicamente viáveis. Evidências recentes indicam que desequilíbrios imunológicos maternos exercem papel significativo na FRI, sendo essencial compreender esses mecanismos para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes (Ghaebi *et al.*, 2017).

A falha recorrente de implantação (FRI) constitui um desafio relevante na medicina reprodutiva, impactando não apenas os índices de sucesso da fertilização in vitro (FIV), mas também a saúde emocional e psicológica dos casais. Embora múltiplos fatores possam contribuir para a FRI, evidências recentes destacam a influência de desequilíbrios imunológicos maternos como determinante significativo dessa condição. Desta forma, terapias imunomoduladoras, como a imunoglobulina intravenosa (IVIG) e os intralipídeos, emergem como estratégias promissoras para restaurar a tolerância imunológica e favorecer a implantação embrionária. Diante da crescente utilização dessas abordagens, torna-se necessário analisar sistematicamente a literatura disponível para consolidar evidências científicas, comparar a eficácia clínica das diferentes intervenções e identificar indicações

específicas baseadas em perfis imunológicos maternos.

Assim, este estudo teve como objetivo, por meio de revisão integrativa, avaliar as principais terapias imunomoduladoras utilizadas no tratamento da FRI, com foco na IVIG e nos intralipídeos, comparando sua eficácia clínica e delineando orientações fundamentadas em características imunológicas específicas, contribuindo para a prática clínica baseada em evidências e para futuras pesquisas na área.

METODOLOGIA

Este estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, elaborada com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar o conhecimento disponível sobre as principais terapias imunomoduladoras utilizadas na falha recorrente de implantação (FRI). As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), entre fevereiro e maio de 2025. As palavras-chave utilizadas incluíram: “imunoterapia”, “falha recorrente de implantação”, “intralipídios” e “imunoglobulina intravenosa”, associadas a outros termos relevantes como “tratamento”, “aplicação clínica” e “sistema imunológico”, com o intuito de ampliar a abrangência da pesquisa e aprofundar a compreensão sobre o tema.

Foram incluídos artigos publicados em inglês, provenientes de revistas científicas e instituições reconhecidas, que apresentassem relação direta com o objeto de estudo. Estudos considerados não pertinentes à temática foram excluídos da análise. Ao todo, foram selecionados 20 artigos que atenderam aos critérios de inclusão. A escolha das terapias analisadas imunoglobulina intravenosa (IVIG) e emulsões lipídicas (Intralipídeos), baseou-se na relevância clínica e na frequência com que são descritas na literatura como principais estratégias imunomoduladoras aplicadas à falha recorrente de implantação (FRI), especialmente em pacientes com alterações imunológicas comprovadas.

DESENVOLVIMENTO

A falha de implantação embrionária constitui uma condição sustentada por múltiplos fatores que exercem grande influência sobre os desfechos das técnicas de reprodução assistida. Entre esses fatores, os imunológicos destacam-se como elementos centrais, sendo necessária a investigação de alternativas capazes de reduzir as taxas de falha de implantação. Nesse contexto, diversas abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas para otimizar os resultados clínicos, incluindo

terapia com imunoglobulina intravenosa (IVIG), infusão de linfócitos paternos (LIT), corticoides, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), hidroxiclороquina, imunossupressores (tacrolimo e sirolimo), intralipídios, heparina de baixo peso molecular e aspirina (Tacrolimus e Sirolimo), intralipídeos, heparina de baixo peso molecular e Aspirina (Ma J; Gao W; Li D, 2023). Atualmente, as estratégias mais empregadas na imunologia reprodutiva são a IVIG e a terapia com intralipídios, que serão detalhadas a seguir.

TERAPIA COM IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IVIG)

A imunoglobulina intravenosa (IVIG) é obtida a partir do concentrado de anticorpos extraídos do plasma de múltiplos doadores saudáveis (Abdolmohammadi-Vahid *et al.*, 2019). A IVIG atua no equilíbrio da resposta imunológica materna, diminuindo a atividade das células Natural Killer (NK), neutralizando autoanticorpos e modulando o perfil de citocinas inflamatórias, promovendo um ambiente endometrial mais receptivo ao embrião (Velikova *et al.*, 2023). Dessa forma, a terapia com IVIG demonstra resultados promissores na FRI e em outras condições que comprometem os êxitos da reprodução assistida, especialmente em contextos de desordens imunológicas.

Moraru *et al.* (2012) relataram melhora significativa nas taxas de gravidez clínica e de nascidos vivos em mulheres com elevação de células NK submetidas ao tratamento com IVIG. Em consonância, a meta-análise conduzida por Abdolmohammadi Vahid *et al.* (2019), evidenciou que a IVIG pode incrementar as taxas de gravidez e nascidos vivos em mulheres com desordens imunológicas associadas à falha de implantação, embora os autores alertem para a impossibilidade de generalizar esses resultados a todas as pacientes submetidas às técnicas de reprodução assistida (TRA). Shu *et al.* (2023) reforçam esses achados, mas destacam resultados melhores em mulheres com idade inferior a 40 anos.

Peero *et al.* (2024), conduziram estudo com pacientes com falha de implantação grave, após mais de cinco transferências de embriões de boa qualidade sem sucesso, e observaram resultados significativos nas pacientes tratadas com IVIG, com taxa de nascidos vivos de 65%, comparada a 20% no grupo controle. Nenhum efeito adverso relevante foi relatado, sugerindo que a terapia beneficia subgrupos específicos de pacientes. Contudo, a pesquisa de Polanski *et al.* (2014) fez um alerta para a variedade das evidências disponíveis, sugerindo que é necessário ter cuidado na indicação generalizada dessa terapia.

Dessa forma, diretrizes da American Society for Reproductive Medicine (ASRM) e da Sociedade Coreana de Imunologia Reprodutiva enfatizam a escassez de evidências robustas sobre a IVIG, ressaltando que seu uso depende de critérios específicos de indicação, recomendando a terapia apenas para pacientes com alterações imunológicas comprovadas, como níveis elevados de citocinas inflamatórias e células NK (Penzias *et al.*, 2018; Sung *et al.*, 2017). Christiansen *et al.* (2019), relatam que a eficácia da IVIG se concentra em contextos específicos, especialmente quando iniciada antes da concepção e em pacientes com sinais imunológicos precoces, como autoimunidade. Banjar Shoroog, Almasri Walaa e Genest Geneviève (2022), reforçam que o tempo da administração da terapia e a seleção exigente das pacientes são uma peça-chave para o sucesso da terapia (Banjar Shoroog; Almasri Walaa; Genest Geneviève, 2022). Embora, os achados sejam significativos para a utilização da IVIG, ainda existe uma falta de consenso sobre os critérios de indicação e duração da terapia.

Apesar dos achados positivos, ainda persiste falta de consenso sobre critérios de indicação e duração do tratamento. Velikova *et al.* (2023) sugerem que o futuro da IVIG na imunologia reprodutiva depende da identificação precisa das pacientes que poderão se beneficiar dessa abordagem. Danieli *et al.* (2025) destacam que, embora o uso da IVIG seja seguro e viável biologicamente, a ausência de padronização nos protocolos terapêuticos limita a generalização dos resultados.

A Tabela 1 apresenta uma síntese de estudos científicos que investigaram a utilização da imunoglobulina intravenosa (IVIG) como intervenção terapêutica em mulheres com falhas reprodutivas, incluindo aborto de repetição e falha recorrente de implantação (FRI), organizando os dados por tipo de estudo, população-alvo, principais resultados e conclusões.

Tabela 1 – Comparativo dos estudos sobre a terapia intravenosa (IVIG) em falhas reprodutivas

Artigo (Autor e Título)	Tipo de Estudo / População Estudada	Resultados Principais	Conclusão
Moraru et al., 2012 <i>Intravenous Immunoglobulin Treatment Increased Live Birth Rate in a Spanish Cohort of Women with Recurrent Reproductive</i>	Estudo observacional / Mulheres com falha reprodutiva e expansão de células NK CD56 ⁺	Taxa de gravidez clínica de 92,5% e taxa de nascidos vivos de 82,5% com IVIG	A IVIG modulou células NK e melhorou significativamente os desfechos reprodutivos

**Failure and Expanded
CD56+ Cells**

Danieli et al., 2025 <i>Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions</i>	Revisão narrativa / Diversas doenças autoimunes e reprodutivas	IVIG demonstrou efeito imunomodulador eficaz e seguro, mesmo fora da prescrição médica	O artigo defende seu uso, mas enfatiza a necessidade de mais ensaios clínicos
Christiansen et al., 2019 <i>Treatment with intravenous immunoglobulin in patients with recurrent pregnancy loss: An update</i>	Revisão sistemática e meta-análise / Mulheres com aborto de repetição (RPL)	IVIG antes da concepção aumentou taxas de nascimento vivo em RPL secundário	A IVIG é eficaz em subgrupos específicos com alterações imunológicas
Banjar et al., 2022 <i>Use of intravenous immunoglobulin in unexplained reproductive failure</i>	Coorte retrospectiva / Mulheres com RPL e FRI de causa inexplicada	Taxas de nascimento vivo superiores a 60% com IVIG pré- concepção	O estudo recomenda IVIG para pacientes com falha reprodutiva inexplicada
Polanski et al., 2014 <i>Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: A systematic review</i>	Revisão sistemática / Mulheres com células NK elevadas em ART	Benefícios inconsistentes e alta heterogeneidade dos dados	Não recomenda o uso rotineiro de IVIG para todas as pacientes
Shu et al., 2023 <i>Reproductive Outcomes of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer in Women with Unexplained Repeated Implantation Failure are Significantly Improved with Intravenous Immunoglobulins</i>	Estudo observacional retrospectivo / Mulheres com FRI	IVIG aumentou taxas de nascidos vivos em mulheres <40 anos	A IVIG foi eficaz em pacientes jovens com FRI
Velikova et al., 2023 <i>Intravenous Immunoglobulins as Immunomodulators in Autoimmune Diseases and Reproductive Medicine</i>	Revisão teórica / Foco nos mecanismos imunológicos da IVIG	A IVIG regulou vias imunes, como Tregs e células NK	A revisão destaca bases imunológicas, mas reforça a necessidade de abordagem personalizada
Penzias et al., 2018 <i>The role of immunotherapy in IVF: A guideline</i>	Diretriz internacional (Israel, EUA, Europa) / Mulheres com falhas	Evidência fraca a moderada; benefício limitado a subgrupos específicos	A IVIG deve ser usada apenas em estudos clínicos ou em casos com múltiplas falhas e

	reprodutivas		perfil imunológico alterado
Sung et al., 2017 <i>The Korean Society for Reproductive Immunology Guideline</i>	Diretriz nacional (Coreia do Sul) / Mulheres com RPL e/ou FRI	Melhora na taxa de nascidos vivos e redução do aborto	A IVIG deve ser recomendada em casos com anormalidades imunológicas comprovadas
Peero et al., 2024 <i>Intravenous immunoglobulin for patients with unexplained recurrent implantation failure: a 6-year single center retrospective review of clinical outcomes</i>	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo / Mulheres com infertilidade inexplicada submetidas à FIV	Nenhuma diferença estatisticamente significativa nas taxas de gravidez	A IVIG não demonstrou benefício claro para mulheres com infertilidade inexplicada
Abdolmohammadi-Vahid, 2019 <i>The effectiveness of IVIG therapy in pregnancy and</i>	Revisão sistemática e meta-análise / Mulheres com RIF e células NK elevadas	Taxa de gravidez de 47,8% e redução de abortos	A IVIG pode melhorar as taxas de gravidez e reduzir abortos em mulheres com RIF e
<i>live birth rate of women with recurrent implantation failure (RIF): A systematic review and meta-analysis</i>		espontâneos no grupo tratado	alterações imunológica

Fonte: Elaboração autoral (2025).

Os estudos revisados evidenciam o potencial da Imunoglobulina Intravenosa (IVIG) como adjuvante terapêutico em casos de falha reprodutiva associada a disfunções imunológicas, como a presença de células NK elevadas. Os resultados demonstram benefícios consistentes, principalmente em subgrupos bem definidos, como mulheres com histórico de Perda gestacional recorrente (PGR), FRI e alterações imunológicas comprovadas.

Por outro lado, diretrizes internacionais e alguns ensaios clínicos de alta qualidade alertam para a heterogeneidade dos dados e a ausência de benefícios claros em populações não selecionadas. Diante disso, destaca-se a importância da personalização terapêutica e da realização de mais estudos clínicos randomizados e controlados que avaliem a eficácia e segurança do uso da IVIG no contexto da medicina reprodutiva.

TERAPIA COM INTRALIPÍDEOS

A terapia com intralipídeos, tem crescido no contexto das terapias imunomoduladoras, ainda sendo uma terapia auxiliar têm se tornado uma proposta promissora para as pacientes que enfrentam a FRI e a PGR. Essa terapia então, refere-se a uma emulsão lipídica intravenosa que geralmente é utilizada na nutrição parenteral, contudo também passou a ser estudada como uma possível estratégia imunomoduladora, principalmente quando falamos na supressão da atividade de células natural killer (NK), onde seus níveis elevados são associados a FRI e PGR (Bespalova *et al.*, 2022). Dessa forma, estudos clínicos vêm sendo conduzidos para analisar os benefícios dessa terapia nas pacientes que apresentam um quadro imunológico alterado.

Check e Check, avaliaram o uso da terapia com Intralipídeos em mulheres com idade entre 40-42 anos com falhas anteriores de implantação ou abortos dentro dos ciclos de FIV. No entanto, essa pesquisa não foi conduzida com um critério imunológico definido, sendo assim os autores constataram não haver nenhuma gravidez das mulheres tratadas com Intralipídeos, comparadas as mulheres do grupo controle que apresentaram taxa de gravidez de 40% e nascidos vivos de 30% (Check; Check, 2016).

Já nos estudos de Al-Zebeidi, Lary Sahar, Al-Jaroudi (2017), realizado com 30 mulheres com múltiplas falhas de implantação, observou-se que a taxa de gravidez nessas mulheres foi de 43,3% após utilizar a terapia. Além disso, os autores destacaram que a terapia com Intralipídeos é eficaz em casos específicos e não demonstrou clareza sobre as condições que favorecem o sucesso dessa

terapia (Al-Zebeidi; Lary Sahar; Al-Jaroudi, 2017). Da mesma forma, um ensaio conduzido por Peivandi *et al.* (2022) relatou que em mulheres com histórico de duas falhas de implantação, a taxa de gravidez clínica revelou ser significativamente maior após a utilização da terapia com Intralipídeos antes da transferência do embrião, despertando questionamentos sobre os mecanismos de ação dessa terapia (Peivandi *et al.*, 2022).

Contudo, outros estudos relatam que a avaliação do uso dessa terapia tem demonstrado resultados animadores em relação as células NK. Coulam, (2019), observou que os Intralipídeos melhoram as taxas de nascidos vivos em até 60% em mulheres com diagnóstico de FRI ou PGR que apresentavam aumento da atividade das células Nk. A autora também constatou que o uso dessa terapia só é observado em pacientes com fatores imunológicos evidentes, não sendo indicado para uso sem determinações específicas (Coulam, 2021). Outro estudo explorou, as alterações anormais da atividade das células NK em mulheres com PGR e FRI, chegando à constatação que, embora, a terapia com Intralipídeos tenha eficácia na modulação da resposta imune dessas células, os mecanismos envolvidos não apresentam uma compreensão clara, sendo necessário mais estudos (Canella *et al.*, 2021).

Meta-análises recentes, apresentaram um contexto parecido. Kumar, Marron e Harrity, (2024) identificaram que o uso de Intralipídeos, está associado a aumentos significativos nas taxas de gravidez clínica, nascidos vivos e taxas de implantação, além de reduzir as taxas de aborto. Mas os autores enfatizam a recomendação da terapia apenas para pacientes com um panorama imunológico alterado e histórico de frequentes falhas reprodutivas (Kumar; Marron; Harrity, 2021). O estudo de Rimmer *et al.*, (2021), apoia essa conclusão. Os atores relataram que há um potencial da terapia com Intralipídeos nesses casos, mas existe uma falta de evidências concretas que justifique a utilização indeterminada dessa terapia na prática clínica (Rimmer *et al.*, 2021). Conjuntamente os estudos de Akar *et al.* (2022) também evidenciaram um aumento das taxas de gravidez clínica (41,5%) e nascidos vivos (29,2%) em mulheres com FRI, comparada ao grupo controle, no entanto os autores trazem a importância da indicação cuidadosa dessa terapia (Akar *et al.*, 2022).

Em um estudo recente, identificou que a terapia com Intralipídeos também auxiliou no aumento de 20% da taxa de gravidez clínica em 112 mulheres com falhas inexplicadas após o tratamento com injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) e o grupo de mulheres que recebeu a terapia teve uma taxa de 51,1% de gravidez clínica contra 37,5% do grupo controle, ainda que os

resultados sejam promissores os autores encontraram dúvidas sobre os mecanismos imunológicos envolvidos nessa terapia (Dayer; Menshawey; El-Damaty, 2025).

A seguir na tabela 2, é apresentado uma síntese de estudos científicos que investigam os efeitos da terapia com emulsões lipídicas intravenosas (Intralipídeos) sobre os desfechos reprodutivos em mulheres com falhas reprodutivas, como falha recorrente de implantação (FRI) e perda gestacional recorrente (PGR). Os artigos foram classificados de acordo com o tipo de estudo, população avaliada, intervenções realizadas e principais achados.

Tabela 2 – Comparativo dos estudos sobre o uso da Terapia com Intralipídeos em falhas reprodutivas

Artigo (Autor e Título)	Tipo de Estudo / População Avaliada	Intervenção / Resultados Principais	Conclusão
Check, Check (2016) <i>Intravenous intralipid therapy is not beneficial in having a live delivery in women aged 40-42 years...</i>	Estudo caso-controle / Mulheres de 40 a 42 anos com FIR e/ou PGR	Infusão de 4 mL de Liposyn II a 20% em 100 mL de solução salina intravenosa. Resultado: 0% de gravidez no grupo tratado vs. 30% no grupo controle.	A terapia com intralipídeos não demonstrou benefício; possível efeito adverso em mulheres com idade avançada.
Al-Zebeidi et al. (2018) <i>The Effect of Fat Emulsion Intralipid 20% in Reproductive Outcome...</i>	Estudo retrospectivo / Mulheres com falha de implantação múltipla	Infusão de intralipídeos a 20% em ciclo de FIV-ICSI. Resultado: 43,3% apresentaram teste de gravidez positivo.	Resultados promissores, porém, sem significância estatística claramente estabelecida.

Peivandi et al. (2022) <i>Effect of Intralipid Infusion on Pregnancy Outcome...</i>	Ensaio clínico randomizado simples-cego / Mulheres com duas falhas de implantação	Infusão de 2 mL de intralipídeos a 20% em 250 mL de solução fisiológica. Resultado: 30% de gravidez clínica no grupo tratado vs. 10% no grupo controle.	Evidência de eficácia estatisticamente significativa na melhora da taxa de gravidez clínica.
Coulam (2020) <i>Intralipid treatment for women with reproductive failures</i>	Revisão crítica / Mulheres com FIR e alterações em células NK	Terapia com intralipídeos intravenosos em pacientes com distúrbios imunológicos. Taxa de nascidos vivos entre 33% e 91%, dependente do diagnóstico.	Melhor resposta observada em pacientes com alterações imunológicas identificadas.
Canella et al. (2021) <i>Lipid emulsion therapy in women with recurrent pregnancy</i>	Revisão narrativa / Mulheres com PGR, FIR e alterações em células NK	Diversos protocolos de uso de intralipídeos.	Resultados promissores, mas ainda controversos e sem padronização metodológica.
Rimmer et al. (2021) <i>Intralipid infusion at time of embryo transfer...</i>	Revisão sistemática e meta-análise / Mulheres com FIR	Infusão de intralipídeos a 20% no dia da transferência embrionária.	A revisão demonstrou aumento significativo em taxas de gravidez clínica e nascidos vivos.
Kumar, Marron, Harrity (2021) <i>Intralipid therapy and adverse reproductive outcome...</i>	Revisão sistemática e meta-análise / Mulheres com PGR e FIR	Comparação entre intralipídeos e placebo/sem intervenção.	Evidências de benefícios em casos específicos, especialmente com distúrbios imunológicos.
Akar et al. (2022) <i>Effect Of Intravenous Lipid (Smoflipid®) Use...</i>	Estudo caso-controle / Mulheres com FIR apesar de boa qualidade embrionária	Infusão de SMOFlipid® até a 10ª semana de gestação. Resultado: 29,2% de nascidos vivos vs. 10,3% no grupo controle.	Resultados positivos, porém, a eficácia precisa ser confirmada por ensaios clínicos randomizados.
Dayer, Menshawey, El-Damaty (2025) <i>Efficacy of Intralipid Administration to Improve Pregnancy Rates...</i>	Ensaio clínico randomizado controlado / Mulheres com FIR inexplicada	Infusão de 100 mL de intralipídeos a 20% diluídos em 500 mL de solução fisiológica, entre 7 e 10 dias antes da transferência embrionária.	A terapia com intralipídeos foi considerada segura e eficaz, com melhora significativa na taxa de gravidez clínica.

Fonte: Elaboração autoral (2025).

A Tabela 2 resume os estudos que avaliaram a eficácia da terapia com Intralipídeos em diferentes contextos de falha reprodutiva. Desse modo, a análise combinada dos estudos mostrados na Tabela 2 indica que, apesar de diferentes delineamentos terem sido empregados, existe uma tendência consistente de aumento nas taxas de gravidez clínica e de nascidos vivos entre mulheres que receberam

emulsões lipídicas intravenosas, especialmente quando há distúrbios imunológicos, como a hiperatividade de células NK (Coulam, 2021; Rimmer *et al.*, 2021; Kumar; Marron; Harrity, 2021). Estudos recentes de metanálise corroboram esses resultados, evidenciando um aumento considerável nas taxas de implantação e gestação. No entanto, eles destacam a diversidade dos protocolos, a variação das doses e a falta de padronização em relação ao momento da administração da terapia (Rimmer *et al.*, 2021; Kumar; Marron; Harrity, 2021).

Em contrapartida, pesquisas retrospectivas e caso-controle, como as de Check e Check (2016) e Al-Zebeidi *et al.* (2018), mostraram resultados menos significativos ou até mesmo a ausência de benefício. Isso pode ser atribuído ao tamanho reduzido da amostra e à ausência de diferentes fases ou tipos de resposta imunológica das participantes, aspectos que afetam a validade externa dos resultados. Ensaios clínicos randomizados, como os de Peivandi *et al.* (2022) e Dayer; Menshawey; El-Damaty (2025), oferecem uma maior robustez metodológica ao mostrar um aumento considerável nas taxas de gravidez clínica após a utilização de Intralipídeos. Isso reforça a ideia de que a eficácia terapêutica depende do perfil imunológico preexistente da paciente.

As revisões narrativas e críticas (Canella *et al.*, 2021; Coulam, 2021) corroboram essa perspectiva, ao apontar que o efeito benéfico dos Intralipídeos é mais evidente em mulheres com alterações imunológicas evidentes, destacando-se como uma alternativa de menor custo em comparação à imunoglobulina intravenosa (IVIG). No entanto, a ausência de consenso sobre o protocolo ideal, o tipo de emulsão lipídica mais eficaz (como Intralipid® ou SMOFlipid®) e o momento adequado da infusão permanecem como limitações metodológicas relevantes (Akar *et al.*, 2022; Canella *et al.*, 2021).

Assim, observa-se que os resultados positivos relatados em diferentes estudos e metanálises devem ser interpretados com cautela, considerando o pequeno número de ensaios clínicos controlados e a escassez de dados sobre segurança materno-fetal a longo prazo. A união das evidências sugere um potencial terapêutico dos Intralipídeos, mas a consolidação dessa prática clínica depende de protocolos bem delineados, avaliação imunológica prévia e estudos multicêntricos com maior poder estatístico (Peivandi *et al.*, 2022; Dayer; Menshawey; El-Damaty, 2025; Rimmer *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A implantação embrionária é um processo complexo que requer coordenação eficiente entre o sistema imunológico, o sistema hormonal e a receptividade endometrial. Apesar dos avanços nas técnicas de reprodução assistida (TRA), os fatores imunológicos permanecem centrais na compreensão da falha recorrente de implantação (FRI). Entre as terapias imunomoduladoras emergentes, destacam-se a infusão de imunoglobulina intravenosa (IVIG) e o uso de emulsões lipídicas (intralipídios), que apresentam resultados promissores em pacientes com perfis imunológicos alterados, especialmente aqueles com elevação de células NK ou citocinas. Embora os estudos revelem benefícios importantes em subgrupos específicos, a falta de padronização e validação científica limita a aplicação clínica ampla, e o uso inadequado dessas terapias sem avaliação imunológica prévia pode comprometer a segurança dos tratamentos.

Assim, evidencia-se a necessidade de ensaios clínicos controlados e randomizados, com metodologias rigorosas, para validar essas intervenções, e o papel do biomédico na equipe multidisciplinar de reprodução assistida torna-se essencial, promovendo abordagens terapêuticas individualizadas e baseadas em evidências. O avanço da imunologia reprodutiva, aliado a diagnósticos precisos e terapias personalizadas, pode contribuir para avanços futuros na medicina reprodutiva, reforçando a relevância do conhecimento técnico-científico e da atuação ética dos profissionais de saúde.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Unifio – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos, pela oportunidade de aprendizado.

REFERÊNCIAS

- ABDOLMOHAMMADI-VAHID, S. *et al.* The effectiveness of IVIG therapy in pregnancy and live birth rate of women with recurrent implantation failure (RIF): A systematic review and meta-analysis. **Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 134–135, p. 28–33, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31425838/>. Acesso em: 26 abr. 2025.
- AKAR, B. *et al.* Effect of Intravenous Lipid (SMOFLIPID®) Use along in Vitro Fertilization (IVF) Treatment in Women with Failed IVF Cycles Despite Good Quality Embryo Transfer. **Acta Medica Nicomedia**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 115–119, 2022. Disponível em: <https://dergipark.org.tr/en/pub/actamednicomedia/issue/73032/1146261>. Acesso em: 8 maio 2025.
- AL-ZEBEIDI, J.; LARY SAHAR; AL-JAROUDI, D. The Effect of Fat Emulsion Intralipid 20% in Reproductive Outcome for Patients With Multiple Implantation Failure. **International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 144–149, 2017. Disponível em: <http://ijwhr.net/text.php?id=301>. Acesso em: 3 maio 2025.
- BANJAR SHOROOQ; ALMASRI WALAA; GENEST GENEVIÈVE. Intravenous immunoglobulin use in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. **American Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 87, n. S1, p. 100– 100, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37491929/>. Acesso em: 27 abr. 2025.
- BESPALOVA, O. N. *et al.* Efficiency of intravenous therapy with Intralipid fat emulsion in patients with early reproductive loss. **Journal of Obstetrics and Women's Diseases**, [s. l.], v. 71, n. 5, 2022. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/366396367_Efficiency_of_intravenous_therapy_with_Intralipid_fat_emulsion_in_patients_with_early_reproductive_loss. Acesso em: 25 fev. 2025.

CANELLA, P. R. B. C. *et al.* **Lipid emulsion therapy in women with recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure: The role of abnormal natural killer cell activity.** [S. l.: s. n.], 2021.

CHECK, J. H.; CHECK, D. L. Intravenous intralipid therapy is not beneficial in having a live delivery in women aged 40-42 years with a previous history of miscarriage or failure to conceive despite embryo transfer undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. **Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 14–15, 2016. Disponível em: <https://www.imrpress.com/journal/CEOG/43/1/10.12891/ceog2166.2016>. Acesso em: 4 maio 2025.

CHRISTIANSEN, O. B. *et al.* Treatment with intravenous immunoglobulin in patients with recurrent pregnancy loss: An update. **Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 133, p. 37–42, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238263/>. Acesso em: 28 abr. 2025.

CONSELHO REGIONAL DE BIOMEDICINA 5º REGIÃO. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://crbm5.gov.br/reproducao-humana-quando-o-sonho-de-ter-um-filho-vira-realidade/>. Acesso em: 15 mar. 2025.

COULAM, C. B. Intralipid treatment for women with reproductive failures. **American Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 85, n. 4, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567756/>. Acesso em: 4 maio 2025.

DANIELI, M. G. *et al.* Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 103710, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39592027/>. Acesso em: 2 maio 2025.

DAYER MOHAMED ZAKARIA SAYER; MENSCHAWAY SHERIF SOBHEY; EL-DAMATY WAEL GABER. Efficacy of Intralipid Administration to Improve Pregnancy Rates in Unexplained Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Failure. **The Egyptian Journal of Hospital Medicine**, [s. l.], v. 98, n. 1, p. 25– 29, 2025. Disponível em: https://ejhm.journals.ekb.eg/article_401093.html. Acesso em: 9 maio 2025.

GHAEBI, M. *et al.* Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 88, p. 61–73, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095355/>. Acesso em: 15 maio 2025.

KUMAR, P.; MARRON, K.; HARRITY, C. Intralipid therapy and adverse reproductive outcome: is there any evidence?. **Reproduction and Fertility**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 173–186, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35118388/>. Acesso em: 4 maio 2025.

MA J; GAO W; LI D. **Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36686483/>. Acesso em: 8 maio 2025.

MORARU, M. *et al.* Intravenous Immunoglobulin Treatment Increased Live Birth Rate in a <scp>S</scp> panish Cohort of Women with Recurrent Reproductive Failure and Expanded <scp>CD</scp> 56 + Cells. **American Journal of Reproductive Immunology**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 75–84, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22509929/>. Acesso em: 28 abr. 2025.

PEERO, E. K. *et al.* Intravenous immunoglobulin for patients with unexplained recurrent implantation failure: a 6-year single center retrospective review of clinical outcomes. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 3876, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38365988/>. Acesso em: 28 abr. 2025.

PEIVANDI, S. *et al.* Effect of Intralipid Infusion on Pregnancy Outcome in Infertile Women with History of Implantation Failure: A Single Blind Randomized Clinical Trial. **Journal of Mazandaran University of Medical Sciences**, [s. l.], v. 32, n. 208, 2022.

PENZIAS, A. *et al.* The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 110, n. 3, p. 387–400, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098685/>. Acesso em: 28 abr. 2025.

POLANSKI, L. T. *et al.* Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. **Human Reproduction**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 65–75, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24256994/>. Acesso em: 28 abr. 2025.

RIMMER, M. P. *et al.* Intralipid infusion at time of embryo transfer in women with history of recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 2149–2156, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33754451/>. Acesso em: 4 maio 2025.

SHU, M. *et al.* Reproductive Outcomes of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer in Women with Unexplained Repeated Implantation Failure are Significantly Improved with Intravenous Immunoglobulins. **Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 50, n. 7, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037821000991>. Acesso em: 28 abr. 2025.

SUNG, N. *et al.* Intravenous immunoglobulin G in women with reproductive failure: The Korean Society for Reproductive Immunology practice guidelines. **Clinical and Experimental Reproductive Medicine**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 1, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28428937/>. Acesso em: 28 abr. 2025.

VELIKOVA, T. *et al.* Intravenous Immunoglobulins as Immunomodulators in Autoimmune Diseases and Reproductive Medicine. **Antibodies**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 20, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36975367/>. Acesso em: 28 abr. 2025.

WANG, H.-Q. *et al.* Maternal and embryonic signals cause functional differentiation of luminal epithelial cells and receptivity establishment. **Developmental Cell**, [s. l.], v. 58, n. 21, p. 2376-2392.e6, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37643613/>. Acesso em: 8 mar. 2025.