

A PRÁTICA DE TERAPIA LIPÍDICA INTRAVENOSA NÃO INTERFERE NO RESULTADO DA GRAVIDEZ EM MULHERES COM PERDA GESTACIONAL RECORRENTE E FALHA DE IMPLANTAÇÃO REPETIDA

Paula Renata Bueno Campos Canella¹, Gibran de Castro Canella², Daniela Soares Razolli³

RESUMO

Apesar da etiologia inexplicada da Perda Gestacional Recorrente (PGR) e Falha de Implantação Repetida (FIR), a literatura sugere que alterações em células NK tenham participação nesse processo. Em vista disso, objetivou-se apresentar as evidências que sustentam ser a terapia intralipídica tão eficaz quanto a imunoglobulina endovenosa na supressão da atividade funcional anormal das células NK em pacientes com PGR e FIR e na melhora de taxas de nascidos vivos. Para tanto, realizou-se revisão integrativa da literatura na base de dados MEDLINE, no período de 2009-2019. A amostra final compreendeu oito estudos cujos resultados de cinco não sustentam ser a terapia intralipídica eficaz na melhora das taxas de nascidos vivos em mulheres com PGR e FIR, embora apresente efeito supressor na citotoxicidade das células NK. Quando comparada à imunoglobulina humana não há diferença estatística significativa na prevalência de gravidez bem-sucedida. Nenhum dos artigos comparou as terapias em termos de custo de tratamento.

Palavras-chave: Terapia Intralipídica; Perda Gestacional Recorrente; Falha de Implantação Repetida.

ABSTRACT

Despite the unexplained etiology of Recurrent Pregnancy Loss (RPL) and Repeated Implantation Failure (RIF), the literature suggests that changes in NK cells play a role in this process. as effective as intravenous immunoglobulin in suppressing the abnormal functional activity of NK cells in patients with RPL and RIF and in improving live birth rates. For this purpose, an integrative literature review was carried out in the MEDLINE database, in the period 2009-2019. The final sample comprised eight studies whose results from five do not support that intralipid therapy is effective in improving live birth rates in women with RPL and RIF, although it has a suppressive effect on the cytotoxicity of NK cells. When compared to human immunoglobulin, there is no statistically significant difference in the prevalence of successful pregnancy. None of the articles compared the therapies in terms of the cost of treatment.

Keywords: Intralipidic Therapy; Recurrent Pregnancy Loss; Recurrent Implantation Failure.

-
1. Farmacêutica Bioquímica, Doutora e Mestre em Ciências da Saúde, especialista em Vigilância Sanitária/ Docente Centro Universitário Amparense (UNIFIA), Amparo - SP.
 2. Médico, Pós-Graduação em Saúde Mental, Psicanalista.
 3. Bióloga, Mestre em Fisiopatologia Médica, Doutora em Ciências, Pós-Doutorado na UNICAMP e na University of Cambridge.

INTRODUÇÃO

A perda gestacional recorrente (PGR/PGR) é conceituada tradicionalmente pelo “*Royal College of Obstetricians and Gynecologists*” como a ocorrência de três ou mais abortos consecutivos antes da vigésima semana de gestação, excluindo as gestações ectópicas, molares e as bioquímicas. Mais recentemente, a “*American Society for Reproductive Medicine*” redefiniu esse conceito estabelecendo a ocorrência de duas ou mais gestações sem sucesso, que não necessariamente precisam ser consecutivas^{1,2}.

Já a falha de implantação repetida (FIR), um desafio importante nas técnicas de reprodução assistida, se caracteriza quando os embriões transferidos não conseguem implantar. Embora não exista um consenso acerca da sua definição, todavia, menciona-se a incapacidade de estabelecer uma gravidez após três ou mais ciclos completos de fertilização *in vitro* (FIV), nos quais 1-2 embriões de alto grau qualidade são transferidos em cada ciclo³.

A etiologia da PGR e FIR pode ser multifatorial e, em cerca de 50% dessas pacientes não há causa identificável, sendo, portanto, classificada nessa condição como idiopática ou inexplicada. Destarte, que nestes casos estudos conduzidos nas últimas décadas vêm propondo uma explicação imunológica para a ocorrência de ambas as intercorrências. A compreensão sobre o auto reconhecimento humano de um embrião ou feto ainda é bem limitada, sugerindo-se alterações nesse processo contribuintes para o fracasso na obtenção de uma gravidez clínica. Diversos fatores bioquímicos foram implicados, incluindo mediadores inflamatórios locais, antígenos de leucócitos humanos e níveis elevados de células natural killer circulantes (NK)⁴. Por conseguinte, moduladores imunológicos direcionados foram propostos para contornar esse problema; no entanto, sua capacidade de melhorar os resultados da gravidez em pacientes com PGR ou FIR foi contestada em diversos ensaios clínicos randomizados⁵.

A terapia intralipídica (Intralipid[®]) vem sendo utilizada para os casos de PGR e FIR de etiologia imunológica, especialmente em casos com função anormal de células NK, tanto no sangue como no endométrio. As repercussões desta terapêutica são descritas como similares à imunoglobulina e o corticoide, mas na prática clínica, sugere-se que do ponto de vista econômico possa ser mais viável⁶. Em vista disso, objetiva-se no presente estudo recorrer à revisão de literatura com o intuito de apresentar as evidências que sustentam ser a terapia intralipídica tão eficaz como a imunoglobulina humana endovenosa na supressão da atividade funcional anormal das células NK em pacientes com PGR e FIR e na melhora de taxas de nascidos vivos.

MATERIAIS E MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, partindo da formulação da questão norteadora. No presente estudo formulou-se a seguinte questão: Quando comparada à imunoglobulina humana a administração intravenosa de intralipídeos pode melhorar o implante e a manutenção da gravidez quando a paciente, com PGR e FIR, apresenta um nível ou função anormal de células NK?

Ainda nesta etapa realizou-se a busca de evidências na base de dados National Library of Medicine, Estados Unidos (MEDLINE), por meio da estratégia PICO, que representa um acrônimo para Paciente/problema, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho). Os vocabulários de descritores controlados foram os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), usados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e os Medical Subject Headings (MeSH), usados no Medline/Pubmed. Os DeCS e MeSH são, então, inseridos nas bases de dados, com a utilização da estratégia PICO, conforme apresentado no Quadro 1.

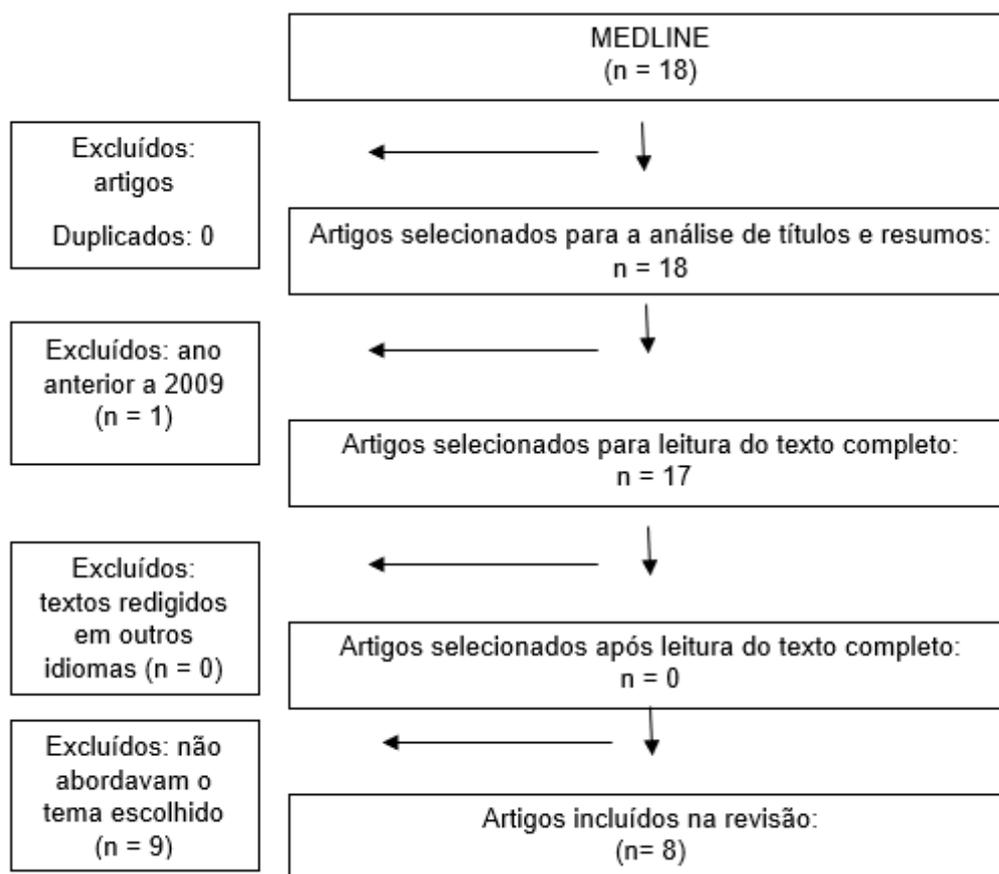
Quadro 1 – Busca de evidências na base de dados MEDLINE por meio da estratégia PICO.

	MeSH	DeCS
and P	Recurrent pregnancy loss and/or recurrent implantation failure	Perda precoce da gravidez and/or falência recorrente de implantação
and I	Intralipid therapy	Terapia intralipídica
and C	Intravenous human immunoglobulin	Imunoglobulina humana endovenosa
and O	Live births	Taxa de nascidos vivos

Nas buscas realizadas na base de dados foram adotados como critérios de inclusão dos estudos na amostra a ser analisada os seguintes: recorte temporal, delimitando o período das publicações nos últimos dez anos (2009 a 2019); textos redigidos nos idiomas português, espanhol e inglês; indexados na íntegra; e abordando como temática central os resultados da terapia intralipídica no tratamento de mulheres com PGR e FIR.

Os artigos levantados por meio da combinação dos descritores e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, bem como o caminho percorrido são apresentados no Fluxograma 1 elaborado de acordo as orientações do PRISMA.

Figura 1. Diagrama PRISMA dos dados que sustentam ser a terapia intralipídica eficaz na diminuição da ativação das células NK e na produção de citocinas pró-inflamatória em pacientes com PGR e FIR. São Paulo, 2019.



Nota: Fluxograma adaptado do Modelo de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁸.

RESULTADOS

A amostra final compreendeu oito estudos que se encontram apresentados na Tabela 1, cujos resultados de cinco (4,10,11,12,14) não sustentam ser a terapia intralipídica eficaz na melhora das taxas de nascidos vivos em mulheres com PGR e FIR, embora as infusões de intralipídeos apresentem efeito supressor na citotoxicidade das células NK⁹. Quando comparada à imunoglobulina humana não há diferença estatística significativa na prevalência de gravidez bem-sucedida. Em relação aos custos mais vantajosos ainda não foram confirmados⁴.

Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos da revisão integrativa, segundo autoria, ano de publicação, objetivo, amostra e resultados. Bragança Paulista-São Paulo, Brasil, 2023.

Autores	Objetivo	Amostra	Resultados
Roussev, Acacio, Ng, Coulam ⁹ 2009	Estabelecer a duração e a eficácia do efeito supressor de infusões de intralipídeos na	Um total de 50 mulheres com resultados anormais da atividade das células NK receberam 20% Intralipid [®] em três infusões	Na terceira infusão de Intralipid [®] todas as participantes dos estudos apresentaram atividade normal das células NK. O efeito supressor durou na maioria entre 6 e 9 semanas

	atividade funcional das células NK		
Check, Check ¹⁰ 2016	Avaliar a eficácia da infusão intravenosa intralipídica na obtenção de uma gravidez após a transferência de embriões por fertilização in vitro em	Mulheres em idade reprodutiva avançada (40 a 42 anos) com histórico de PGR	O uso de intralipídeos intravenosos para suprimir a atividade citotóxica de células NK não parece aumentar a chance de parto vivo em mulheres com idade entre 40 e 42 anos com histórico prévio de aborto recorrente,
Dakhly, Bayoumi, Sharkawy, Allah, Hassan, Gouda ¹¹ 2016	Investigar a eficácia da suplementação intralipídica em mulheres com PGR e atividade anormal de células NK	Um total de 296 mulheres participaram de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado	Gravidez química foi registrada em 84 (58,3%) das 144 mulheres no grupo intralipídeo e 76 (50,0%) das 152 no grupo controle, evidenciando que as infusões de intralipídeos não aumentaram a frequência da gravidez química
Meng, Lin, Chen, Wang, Liu, Liu <i>et al.</i> ¹² 2016	Determinar se o Intralipid [®] pode ser usado como um tratamento alternativo à imunoglobulina intravenosa, que é dispendiosa e tem muitos efeitos colaterais	Um total de 154 mulheres distribuídas em dois grupos: 76 no grupo intralipídeo e 78 no grupo IVIG	Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de gravidez bem-sucedida entre os dois grupos (92,1 <i>versus</i> 88,2%, P = 0,415).
Lédéa, Vasseurc, Petitbarata, Chevriera, Vezmara, Drayb ¹³ 2018	Investigar se a terapia Intralipídica possui propriedades imunossupressoras nas células NK	Um total de 94 pacientes com histórico de FIR e apresentando uma ativação superimune de células NK	A taxa de nascidos vivos atingiu 54% (51/94) na transferência de embriões. Observou-se redução do de biomarcadores usados para diagnosticar a ativação endometrial superimune (células CD56; IL-18/TWEAK, IL-14/FN-14)
Martini, Jasulaitis, Fogg, Uhler, Hirshfeld-Cytron ⁴ 2018	Determinar se a infusão intralipídica melhora as taxas de nascidos vivos e se trata de uma terapia econômica nas mulheres com PGR e FIR.	Um total de 127 pacientes foram submetidas a terapia intralipídica no período de 2012 a 2015	A infusão de intralipídeos não melhora as taxas de nascidos vivos (>40% intralipídeos e <51% placebo) e não se apresenta rentável, do ponto de vista econômico, para pacientes com FIR ou PGR com níveis elevados de células NK. Houve um aumento nos custos de US \$ 681 por nascimento
Al-Zebeidi, Agdi, Lary, Al-Obaid, Salim, Al-Jaroudi ¹⁴ 2019	Avaliar o efeito da terapia de infusão intralipídica nos resultados da gravidez em pacientes com FIR	Um total de 142 pacientes com histórico de FIR inexplicável foram distribuídas em dois grupos: grupo estudo (n = 71) e grupo controle (n = 71).	A taxa de nascidos vivos no grupo de estudo foi de 18,3% (n = 13) e 14,1% (n = 10) no grupo controle, evidenciando que a melhora nos resultados não atingiu significância estatística
Singh, Davis, Kumar, Kriplani ¹⁵ 2019	Investigar se a terapia intralipídica melhora nos resultados da taxa de nascidos vivos	Um total de 102 mulheres distribuídas em dois grupos: 52 grupo de estudo e 50 grupo controle	Houve uma diferença significativa na taxa de gravidez bioquímica no grupo intralipídeo (40,38%) <i>versus</i> controle (16%), taxa de gravidez clínica (34,62% vs 14%) e taxa de

implantação (16,6% vs 6,6%),] e nascidos vivos (28,8% vs 10%). Não foram observados efeitos adversos do intralipídeo.

Fonte: Dados da pesquisa

DISCUSSÃO

Postula-se que a implantação embrionária depende da relação imunológica entre embrião e útero materno. A expressão do principal complexo de histocompatibilidade (MHC), os papéis específicos de alguns hormônios e citocinas, bem como a distribuição temporal e espacial das células NK uterinas e sanguíneas representam os elementos envolvidos na tolerância imunológica materno-fetal no decorrer da implantação^{16,17}.

Logo, PGR e FIR sem uma causa óbvia identificável podem surgir da atividade excessiva das células T maternas e NK contra o trofoblasto ou o embrião inicial. A função regulatória prejudicada das células T, que leva ao aumento da citotoxicidade pró-inflamatória das células Th17 e NK, pode ser a causa central¹⁶⁻¹⁸. Estudos recentes confirmaram que o aumento na porcentagem de células CD56dim e citotoxicidade de células NK no sangue periférico podem ser importantes fatores contribuintes para PGR e FIR^{13,19}.

Assim, níveis de células NK em sangue periférico superiores a 11% se correlacionam a falhas de implantação de embriões e abortos recorrentes. Por conta desta evidência, uma variedade de tratamentos se encontra disponíveis, como, por exemplo, a imunoglobulina humana e a infusão de solução intralipídica a 20%. Estudos em camundongos e humanos vêm investigando o efeito supressor dessas opções terapêuticas na atividade funcional das células NK em mulheres com PGR e FIR, em relação à melhora do implante do embrião e a manutenção da gravidez. De igual modo, investiga-se a relação custo-efetividade de ambas terapias^{9,20,21}.

Os resultados obtidos com a terapia intralipídica ainda não permitem confirmar o seu potencial em ser uma alternativa terapêutica eficiente na melhora das taxas de nascidos-vivos^{4,10,11,14}, embora alguns estudos apontem a sua atuação na modulação funcional das células NK⁹. O Intralipid[®] consiste principalmente em óleo de soja purificado (20%) e fosfolipídeos da gema de ovo (2,25%) emulsificados em glicerina e água. O resultado corresponde a uma mistura de triglicerídeos de cadeia média e longa, contendo os ácidos graxos livres linoleato, oleato, palmitato, linolenato e estearato²².

A terapia com imunoglobulina intravenosa (IVIg) vem sendo proposta como uma terapia alternativa válida e promissora para o tratamento de PGR e FIR em mulheres com anticorpos antifosfolipídeos elevados e/ou atividade anormal de células NK. Portanto quando os resultados da taxa

de nascidos vivos de mulheres com histórico de falhas de implantação de embriões, aborto recorrente e citotoxicidade elevada de células NK, submetidas a infusões de intralipídeos, são comparados com os das mulheres tratadas com IVIg, não se observa diferença estatisticamente significativa^{12,23}.

Em um estudo clínico prospectivo e randomizado, as participantes elegíveis foram comparadas e classificadas aleatoriamente no grupo intralipídeo e no IVIG. O desfecho primário foi a taxa de gravidez bem-sucedida. Além disso, comparações de atividades de células NK periféricas foram realizadas por citometria de fluxo. Os resultados obtidos não mostraram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de gravidez bem-sucedida entre os dois grupos (92,1 versus 88,2%, $P = 0,415$). As concentrações reduzidas de células NK revelaram os efeitos citotóxicos dos tratamentos nos dois grupos. Neste constatou-se que o efeito inibitório das células JEG-3 pode ser aliviado se as células mononucleares do sangue periférico das pacientes forem estimuladas com intralipídeo¹².

Uma revisão realizada com o objetivo de examinar os resultados da gravidez em 200 pacientes com PGR e FIR com atividade celular NK aumentada, evidenciou uma taxa de nascimentos vivos de 61% após o tratamento com terapia intralipídica, que não diferiu significativamente da alcançada com a imunoglobulina intravenosa (52%)²³.

Em uma amostra composta por cinquenta pacientes com resultados anormais da atividade das células NK, infusões de 2 a 4 ml de solução intralipídica a 20% diluída em 250 ml de solução salina foram administradas, por via intravenosa. Os resultados obtidos mostraram que 78% apresentaram supressão das células NK, apresentando níveis dentro da faixa normal na primeira semana após a infusão, 22% mostraram supressão, mas níveis ainda acima do limiar normal. Elas receberam a segunda infusão 2-3 semanas depois, sendo que em 20% a atividade das células NK foi normalizada na semana seguinte⁹.

Quatro pacientes tiveram três infusões intralipídicas em períodos de duas semanas entre e após a terceira infusão, e todos apresentaram atividade normal das células NK. Em 47 pacientes, o efeito supressor do intralipídeo após a normalização das células NK durou entre 6 e 9 semanas, em dois pacientes esse benefício durou 5 semanas e em uma paciente o efeito foi de 4 semanas⁹.

A modulação do sistema imunológico alcançada por uma dose de administração intralipídica e com duração de várias semanas é a base do tratamento intralipídico^{13,20}. Todavia, o mecanismo exato pelo qual o intralipídeo modula o sistema imunológico ainda não está esclarecido. Sugere-se a hipótese de que os ácidos graxos contidos na emulsão atuem como ligantes para ativar os receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPARs) expressos pelas células NK. A ativação desses receptores nucleares demonstrou diminuir a atividade citotóxica das células NK. Portanto, tem-se a possibilidade de o intralipídeo modular o sistema imunológico influenciando, assim, positivamente na implantação do

embrião e na manutenção da gravidez. No entanto, tais achados devem ser considerados com cautela por não serem consenso nos estudos conduzidos nos últimos anos^{9,20}.

No geral, as evidências atuais não apresentam qualidade aceitável para confirmarem definitivamente a hipótese de que a terapia intralipídica é eficaz na modulação do sistema imunológico e, portanto, viável para mulheres com PGR e FIR. Existem ressalvas sobre a necessidade da realização de ensaios clínicos confirmatórios de larga escala, controlados adequadamente, duplo-cego com placebo para ratificarem a eficácia do intralipídeo antes que possa ser recomendado para uso rotineiro^{13,24,25,26}.

Recentemente, em um ensaio clínico randomizado, único cego, constatou-se um aumento estatisticamente significativo na taxa de implantação de embriões e na taxa de nascidos vivos em mulheres que recebem intralipídeos intravenosos com falha prévia de implantação após fertilização in vitro. Os autores do estudo reconhecem a limitação das evidências disponíveis e recomendam que o efeito do intralipídeo nas anormalidades imunológicas em mulheres que apresentam falha recorrente no implante precisa ser investigado em maior profundidade¹⁵.

Quando indicada, a terapia intralipídica é administrada a infusão 20% em 5 a 7 dias antes da transferência embrionária e novamente após uma gravidez positiva em mulheres cujos níveis alterados de células NK são decorrentes de causas autoimunes (anticorpos antifosfolípidos e/ou anticorpos antitireoidianos). As estimativas apontam que a terapia intralipídica tem um custo aproximado dez vezes menor que a terapia com imunoglobulina intravenosa, não sendo um produto sanguíneo e não apresentado efeitos colaterais significativos. Estudos comparando os custos envolvidos em ambas as terapias ainda são escassos, não permitindo conclusão sobre esse aspecto¹⁶.

CONCLUSÃO

A PGR e FIR geram manifestações fisiológicas e psicológicas potencialmente devastadoras para as pessoas afetadas. Embora a prevalência de ambas não seja incomum, muitos dos mecanismos envolvidos ainda requerem elucidação. A autoimunidade sistêmica e específica de órgãos se correlaciona a um aumento da prevalência de aborto recorrente e falha reprodutiva, tornando o papel do sistema imunológico materno na fertilidade um conceito-chave.

A atividade anormal das células NK tem sido sugerida como um fator de alto risco associado à PGR e FIR de etiologia inexplicada. Estudos vem propondo que terapias imunomoduladoras como o intralipídeo e a imunoglobulina, administradas por via intravenosa, promovem a modulação funcional das células NK envolvidas na fisiopatologia do aborto recorrente e falhas de implantação de causa imunológica, viabilizando a implantação embrionária, melhorando, assim, os resultados das taxas de nascidos vivos.

Por meio dessa revisão, não encontramos evidências na literatura que suportem a ação do intralipídeo como potencial significativo para suportar sua ação na melhora de aborto recorrente e taxa de nascidos vivos. Dessa forma, são necessários mais estudos, preferencialmente ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Marqui ABT. Anormalidades cromossômicas em abortos recorrentes por análise de cariótipo convencional. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2018;18(2):265-76.
- 2 Barini R. Abortamento recorrente. *Femina* 2017;45(3):158-65.
- 3 Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroglu A, Gurgan T et al. Recurrent implantation failure: Definition and management. *Reprod Biomed Onl.* 2014;28:14-38
- 4 Martini AE, Jasulaitis S, Fogg LF, Uhler ML, Hirshfeld-Cytron JE. Evaluating the Utility of Intralipid Infusion to Improve Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss or Recurrent Implantation Failure. *J Hum Reprod. Sci.* 2018;11 (3):261-8.
- 5 Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD000112.
- 6 Agenor A, Bhattacharya S. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management. *Womens Health* 2015;11(4):527-41.
- 7 Sousa LMM. Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura. *Rev. Investigação* 2017;1: 17-28.
- 8 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org. Acesso em: 19 set. 2019.
- 9 Roussev RG, Acacio B, Ng SC, Coulam CB. Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity. *Am J Reprod Immunol* 2008;60(3):258-63.
- 10 Check JH, Check DL. 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. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(1):14-5.
- 11 Dakhly DM, Bayoumi YA, Sharkawy M, Gad Allah SH, Hassan MA, Gouda HM et al. Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135(3):324-7.
- 12 Meng L, Lin J, Chen L, Wang Z, Liu M, Liu Y et al. Effectiveness and potential mechanisms of intralipid in treating unexplained recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jul;294(1):29-39

- 13 Lédéa N, Vasseur C, Petitbarata M, Chevriera L, Vezmara K, Drayb G et al. Intralipid® may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. *J Reprod Immunol*;130(2018): 18-22.
- 14 Al-Zebeidi J, Agdi M, Lary S, Al-Obaid S, Salim G, Al-Jaroudi D. Effect of empiric intravenous intralipid therapy on pregnancy outcome in women with unexplained recurrent implantation failure undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;21:1-4.
- 15 Singh N, Davis AA, Kumar S, Kriplani A. The effect of administration of intravenous intralipid on pregnancy outcomes in women with implantation failure after IVF/ICSI with non-donor oocytes: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019 240:45-51.
- 16 Allahbadia GN. Intralipid Infusion is the Current Favorite of Gynecologists for Immunotherapy. *J Obstetr Gynecol* 2015;65(4):213-7.
- 17 Oreshkova T, Dimitrov R, Mourdjeva M. A crosstalk of decidual stromal cells, trophoblast, and immune cells: a prerequisite for the success of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2012;68(5):366–73.
- 18 Bansal AS1, Bajardeen B, Thum MY. The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2012;93(1):41-51.
- 19 Karami N, Boroujerdnia MG, Nikbakht R, et al. Enhancement of peripheral blood CD56(dim) cell and NK cell cytotoxicity in women with recurrent spontaneous abortion or in vitro fertilization failure. *J Reprod Immunol*. 2012;95(1-2):87-92.
- 20 Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (FIR). *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(11):1227–1239.
- 21 Ndukwe G. Recurrent embryo implantation failure after in vitro fertilisation: improved outcome following intralipid infusion in women with elevated T Helper 1 response. *Hum Fertil (Camb)* 2011;14(2):21–22.
- 22 Olson KR. *Manual de toxicologia clínica*. 6 ed. Porto Alegre: AMGH; 2014.
- 23 Coulam CB, Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(4):296-304.
- 24 Khan L, Qureshi VF, Jabeen T, Qureshi S. Uso de intralipídeo no tratamento da falha recorrente de implantação: uma visão geral. *J Nat Sc Biol Med* 2018; 9(2):111-4
- 25 Shreeve N, Sadek K. Intralipid therapy for recurrent implantation failure: new hope or false dawn? *J Reprod Immunol*. 2012;93(1):38-40.
- 26 Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, Serhal Paul, Seshadri S. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(6):1089-1100.

